

LANGUAGE: English
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

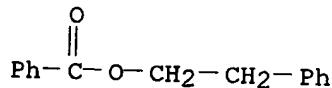
PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9612467	A1	19960502	WO 1995-US11864	19950918
W: AU, BR, CA, JP, MX				
RW: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE				
CA 2211004	AA	19960502	CA 1995-2211004	19950918
AU 9536779	A1	19960515	AU 1995-36779	19950918
EP 805673	A1	19971112	EP 1995-934443	19950918
R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL, SE, PT, IE				
US 5833999	A	19981110	US 1996-745385	19960520
PRIORITY APPLN. INFO.:			US 1994-326620	A 19941020
			WO 1995-US11864	W 19950918

AB Cosmetic and pharmaceutical compns. such as leave-on hair care compns. and leave-on skin care compns., comprise from about 0.001% to about 50%, preferably from about 0.005% to about 6%, enduring perfumes. The enduring perfumes provides a lasting olfactory sensation thus minimizing the need to use a large amts. A perfume composition contained benzyl salicylate 20, ethylene brassylate 20, 50% galaxolide 20, hexyl cinnamic aldehyde 20, and tetrahydrolinalool 20%. Formulation of cosmetic and topical pharmaceutical compns. containing above perfume are disclosed.

IT 94-47-3, Phenyl ethyl benzoate
 RL: BUU (Biological use, unclassified); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological study); USES (Uses)
 (cosmetic and pharmaceutical compns. containing enduring perfumes)

RN 94-47-3 CAPLUS

CN Benzoic acid, 2-phenylethyl ester (9CI) (CA INDEX NAME)

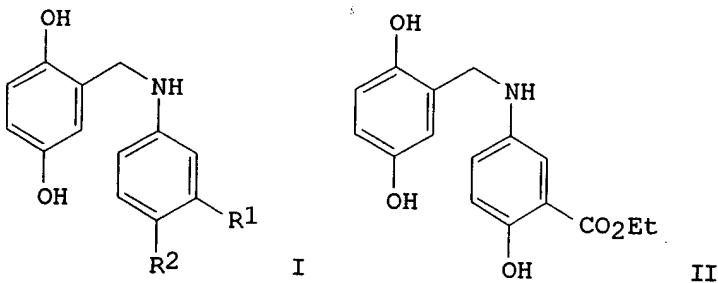


L7 ANSWER 17 OF 22 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 1994:298250 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 120:298250
 TITLE: Preparation of dihydroxybenzylamine derivatives as drugs.
 INVENTOR(S): Boiziau, Janine; Chen, Huixiong; Garbay, Christiane; Le Pecq, Jean Bernard; Parker, Fabienne
 PATENT ASSIGNEE(S): Rhone-Poulenc Rorer S.A., Fr.; Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale
 SOURCE: PCT Int. Appl., 62 pp.
 DOCUMENT TYPE: Patent
 LANGUAGE: French
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1
 PATENT INFORMATION:

10/617497

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
WO 9323364	A1	19931125	WO 1993-FR468	19930514
W: AU, BB, BG, NO, NZ, PL, RW: AT, BE, CH, SE, BF, FR 2691145	BR, CA, CZ, FI, RO, RU, SD, SK, BJ, CF, CG, CI, CM,	HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, UA, US	GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG	
AU 9340756	A1	19931119	FR 1992-5980	19920518
EP 641311	A1	19931213	AU 1993-40756	19930514
R: AT, BE, CH, JP 07506585	DE, DK, ES, FR, T2	19950308	EP 1993-910121	19930514
ZA 9303426	GB, GR, IE, IT, LI, NL, PT, SE	19950720	JP 1993-519944	19930514
PRIORITY APPLN. INFO.:	A	19940802	ZA 1993-3426	19930517
			FR 1992-5980	A 19920518
			WO 1993-FR468	A 19930514

OTHER SOURCE(S): MARPAT 120:298250
GI



AB Title compd. [I; one of R1, R2 = H, halo, OH, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, SH, alkylthio, amino, formylamino, alkylcarbonylamino, or arylcarbonylamino; the other = alkoxy, alkoxymethyl, acyl, arylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, (N-substituted) carbamoyl or thiocarbamoyl], were prepared I have outstanding tumor prevention activity. Thus, Et 5-aminosalicylate hydrochloride, 2,5-dihydroxybenzaldehyde, and Et3N were stirred in MeOH at 60° for 15 h to give 65% imine, which was hydrogenated over Pd/C to give 62% title compound II. II inhibited tyrosine kinase in vivo at 0.4 μ M. An injectable formulation containing II is given.

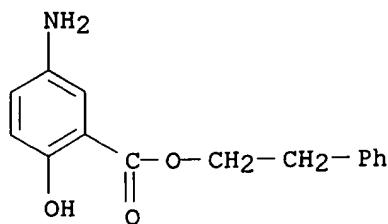
IT 154737-62-9

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

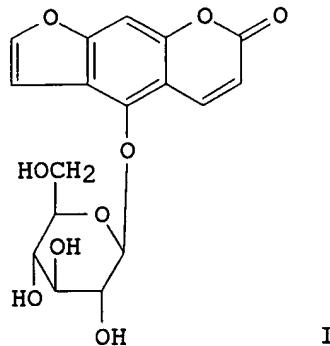
(reaction of, in preparation of dihydroxybenzylamine ~~and~~)

RN 154737-62-9 CAPLUS

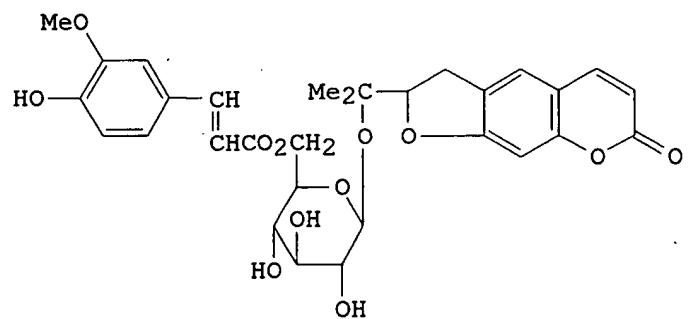
CN Benzoic acid, 5-amino-2-hydroxy-, 2-phenylethyl ester (9CI) (CA INDEX NAME)



L7 ANSWER 18 OF 22 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN
 ACCESSION NUMBER: 1991:49415 CAPLUS
 DOCUMENT NUMBER: 114:49415
 TITLE: Isolation of two new coumarin glycosides from
 Notopterygium forbesii and evaluation of a Chinese
 crude drug, Qiang-Huo, the underground parts of *N.*
incisum and *N. fdrbesii*, by high-performance
 liquid chromatography
 AUTHOR(S): Gu, Zheming; Zhang, Dexi; Yang, Xiuwei; Hattori,
 Masao; Namba, Tsuneo
 CORPORATE SOURCE: Sch. Pharm., Chengdu Coll. Tradit. Chin. Med.,
 Chengdu, Peop. Rep. China
 SOURCE: Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1990), 38(9),
 2498-502
 CODEN: CPBTAL; ISSN: 0009-2363
 DOCUMENT TYPE: Journal
 LANGUAGE: English
 GI



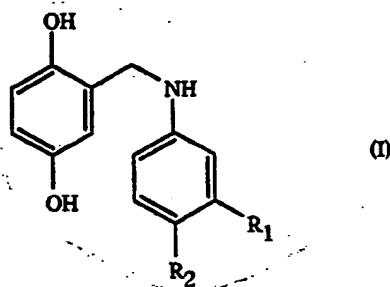
I



II

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁵ : C07C 229/64, 229/60, 237/30 C07C 237/44, A61K 31/135 A61K 31/165, C07C 225/22 C07C 327/48		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 93/23364 (43) Date de publication internationale: 25 novembre 1993 (25.11.93)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR93/00468 (22) Date de dépôt international: 14 mai 1993 (14.05.93)		(74) Mandataires: PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR) etc.	
(30) Données relatives à la priorité: 92/05980 18 mai 1992 (18.05.92) FR		(81) Etats désignés: AU, BB, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KP, KR, LK, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SK, UA, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Déposants (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cédex 13 (FR).		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): BOIZIAU, Janine [FR/FR]; 8, villa Thorain, F-92160 Antony (FR). CHEN, Huixiong [CN/FR]; Résidence Jean-Zay, Avenue Galliéni, Bât. F, F-92160 Antony (FR). GARBAY, Christiane [FR/FR]; 12, passage de la Fonderie, Bât. E, F-75011 Paris (FR). LE PECH, Jean-Bernard [FR/FR]; 37, square Saint-Charles, F-75012 Paris (FR). PARKER, Fabienne [FR/FR]; 27, rue de la Fonte-des-Godets, F-92160 Antony (FR).			
<p>(54) Title: NOVEL DIHYDROXYBENZYLAMINE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAME</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE LA DIHYDROXYBENZYLAMINE, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Novel 2,5 dihydroxybenzylamine derivatives of general formula (I), their preparation and pharmaceutical compositions containing same. In general formula (I), one of the symbols R₁ or R₂ denotes a hydrogen or halo atom or a hydroxy, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alkylthio, amino, formylamino, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino radical and the other denotes an alkoxy, alkoxyethyl, acyl, arylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, carbamoyl or thiocarbamoyl radical, the nitrogen atom being optionally substituted by one or two alkyl or phenyl radicals, the alkyl, phenyl and aryl radicals being optionally substituted. The novel products of formula (I) have outstanding tumour prevention activity.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Nouveaux dérivés de la 2,5-dihydroxybenzylamine de formule générale (I), leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Dans la formule générale (I), l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou radical hydroxy, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alkylthio, amino, formylamino, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino et l'autre représente un radical alkoxy, alkoxyethyl, acyl, arylcarbonyl, alkyloxycarbonyl, aryloxycarbonyl, alkenyloxycarbonyl, carbamoyl ou thiocarbamoyl radical, le caractère de l'atome d'azote étant éventuellement substitué par un ou deux radicaux alkyles ou phényles, les radicaux alkyles, phényles et aryles étant éventuellement substitués. Les nouveaux produits de formule (I) manifestent une activité antitumorale remarquable.</p>			



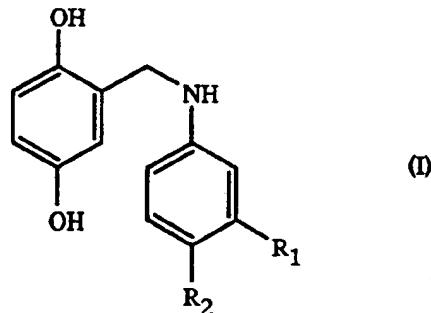
UNIQUEMENT À TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam

NOUVEAUX DERIVES DE LA DIHYDROXYBENZYLAMINE, LEUR
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES
OUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 2,5-dihydroxybenzylamine de formule générale :



leurs sels, leur préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, tel qu'un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou 10 un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino et l'autre représente un radical alcoyle, alcoxy, alcoxyméthyle, alcoylthio, alcoylthiométhyle, alcoylcarbonyle, arylcarbonyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcényloxy-carbonyle, aryloxycarbonyle, carbamoyle dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles ou phényles, ou thiocarbamoyle dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles ou phényles, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 20 atomes de carbone et sont éventuellement 15 substitués par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxy, alcoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 20 atomes de carbone, alcoylcarbonyles dont la partie alcoyle contient 1 à 20 atomes de carbone, carbamoyle dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un ou deux radicaux, identiques ou 20 différents, choisis parmi les radicaux alcoyles ou cycloalcoyles ou phényles, que les radicaux alcényles contiennent 2 à 20 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis, parmi les radicaux hydroxy, alcoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, 25

alcoyloxycarbonyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyles ou phényles, que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou 1- ou 2-naphtyles, que les radicaux phényles ou 1- ou 2-naphtyles sont éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis 5 parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényles ou trifluorométhyle, et que les radicaux cycloalcoyles sont mono- ou polycycliques et contiennent 3 à 10 atomes de carbone, et étant entendu que lorsque l'un des symboles R₁ ou R₂ 10 représente un radical hydroxy, l'autre ne peut pas représenter un radical carboxy, et lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, R₂ ne peut pas représenter un radical méthoxycarbonyle ou carbamoyle.

Le développement d'une tumeur résulte dans la rupture d'un équilibre subtil entre les signaux positifs et négatifs de croissance. L'acquisition du caractère malin dépend vraisemblablement de l'accumulation d'évènements dont l'expression 15 simultanée est synergique.

La moitié environ des protéines oncogènes qui ont jusqu'à présent été identifiées sont des protéines tyrosine kinases qui sont généralement surexprimées ou altérées dans leur structure. Les études réalisées jusqu'à présent permettent de suggérer que l'augmentation de l'activité tyrosine kinase est particulièrement 20 importante pour l'apparition de la transformation cellulaire.

D.F. Stern et al., Mol. Cell. Biol., 8, 3969-73 (1988) ont montré que la cancérisation des cellules par cette famille d'oncogènes conduit à un niveau très élevé de phosphotyrosine dans les protéines. Par ailleurs, Y. Yarden et A. Ullrich, Biochemistry, 27, 3113-3119 (1988) ont constaté que la perte ou la diminution de 25 l'activité transformante d'un de ces oncogènes est associée avec la perte d'activité tyrosine kinase. Enfin J.A. Drebin et al., Cell., 41, 695-706 (1985) ont montré que des anticorps dirigés contre les domaines kinasiques, une fois injectés dans les cellules, provoquent une réversion du phénotype transformé.

Parmi ces oncogènes, C.I. Bargmann et al., Cell., 45, 649-657 (1986) ont 30 identifié HER2/neu/C-erb B2 lors de l'essai de transformation des cellules NIH 3T3 après transfection d'ADN préparé à partir d'un neuroglioblastome de rat.

Il est connu que les carcinomes mammaires et ovariens représentent près du tiers des cancers chez la femme. Le récepteur HER2 est amplifié dans 25 à 30 % de ces cas et est corrélé avec un très mauvais pronostic et de fortes probabilités de 35 rechutes après résection ou traitement [D.J. Slamon et al., Science, 235, 177-182

(1987)]. Ces récepteurs fréquemment amplifiés se retrouvent également dans les adénocarcinomes gastriques et/ou du colon [S. Fukushige et al., Mol. Cell. Biol., 6, 955-958 (1986)]. L'ensemble de ces résultats tendent à confirmer que le récepteur à HER2 est impliqué dans la génèse de certains cancers.

5 T. Onoda et coll., Journal of Natural Products, 52, 1252-1257 (1989) ont montré que la lavendustine A, isolée de la culture de *Streptomyces griseolavendus*, inhibe le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGF) associé à la tyrosine kinase dans un système contenant une fraction membranaire A431 comme enzyme et un tridécapeptide comme substrat à des concentrations nettement supérieures à celles 10 obtenues avec la génistéine ou l'erbstatine. Cependant, la lavendustine A ne manifeste pas son activité dans les tests de cultures cellulaires mesurant leur croissance.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les produits de formule générale (I) manifestent une activité inhibitrice de tyrosine kinase *in vitro* et inhibent à des concentrations plus faibles que celles de la 15 lavendustine A la prolifération cellulaire induite par les oncogènes codant pour des tyrosine kinases. Il en résulte que les produits de formule générale (I) qui présentent des propriétés anti-prolifératives et anti-oncotiques sont particulièrement utiles dans la thérapie tumorale en inhibant la croissance et la prolifération tumorales.

De plus, il a été montré récemment que le monoxyde d'azote (NO) est 20 impliqué dans plusieurs processus biologiques incluant la neurotransmission dans le cerveau [Bredt and Snyder, Neuron., 8, 3-111 (1992)]. L'oxyde nitrique est formé dans le cerveau par stimulation des sous-types NMDA (N-méthyl-D-aspartate) des récepteurs au glutamate [Nature, 336, 385-388 (1988)]. Cette surstimulation de ces 25 récepteurs est associée à un certain nombre d'états maladifs tels que l'épilepsie, l'attaque d'apoplexie et des maladies neurodégénératives telles que la démence sénile, la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson [Taylor, Science, 252, 1380-1381 (1991)].

30 Dawson et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 6368-71 (1991) ont montré que le monoxyde d'azote (NO) est un messager de la neurotoxicité induite par le glutamate et O'Dell et al., Nature, 353, 558-560 (1991) ont avancé que les enzymes qui génèrent l'oxyde nitrique sont activées par différentes kinases incluant les tyrosine kinases. Ainsi les inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent inhiber la production d'oxyde nitrique et peuvent être utilisés dans le traitement d'états causés par une réactivité accrue des récepteurs au glutamate tels que l'épilepsie, l'attaque d'apoplexie ou la 35 dégénérescence nerveuse.

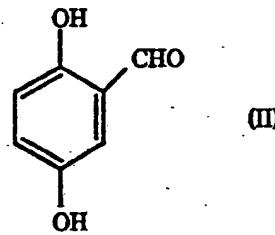
Le monoxyde d'azote (NO) peut être également un régulateur négatif du récepteur NMDA. S'opposer à la production du monoxyde d'azote peut avoir un effet bénéfique sur les processus de mémorisation NMDA-dépendants.

Par ailleurs, la phosphorylation de la tyrosine est associée à l'effet cytopathogène du virus HIV (Science, 256, 542-545 (1992)). Il en résulte que les produits de formule générale (I) peuvent avoir des propriétés protectrices contre la formation du virus HIV et le développement de la maladie.

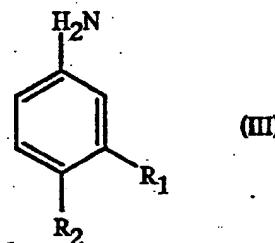
Le rôle des protéines kinases dans des maladies hyperprolifératives telles que le psoriasis, dans lequel le récepteur à l'EGF est impliqué [R. Ross, New England J. Med., 314, 488-500 (1986)], l'athérosclérose, la rétinose et la myélofibrose dans lesquelles le récepteur au PDGF est impliqué [Barrandon et Green, Cell, 50, 1131-1137 (1987)] fait que les produits selon l'invention pourront être utiles en chimiothérapie antiproliférative (Satoh et coll., J. Biol. Chem., 267, 2537-2541).

Enfin, les produits selon l'invention peuvent agir en tant qu'inhibiteur de la cascade allergique du fait de l'inhibition de la signalisation cellulaire des basophiles et des macrophages.

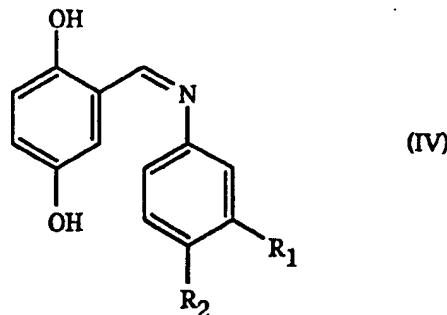
Selon la présente invention, les nouveaux produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par condensation d'un aldéhyde de formule :



20 sur une amine de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme précédemment, éventuellement sous forme de sel, pour obtenir une imine de formule générale :



dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme précédemment qui est réduite en produit de formule générale (I).

Généralement la condensation de l'aldéhyde de formule (II) sur l'amine de formule générale (III) est effectuée en opérant dans un solvant organique tel qu'un alcool, comme le méthanol, ou un amide, comme le diméthylformamide, ou un hydrocarbure aromatique, comme le toluène, éventuellement en présence d'un catalyseur tel que l'acide p.toluenesulfonique ou le trifluorure de bore en complexe éthéré ou en utilisant un piège Dean-Stark à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque le produit de formule générale (III) est utilisé sous forme de sel avec un acide tel que l'acide chlorhydrique, il est particulièrement avantageux d'opérer en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine.

Généralement, la réduction de l'imine de formule générale (IV) en produit de formule générale (I) est effectuée au moyen d'hydrogène en opérant en présence d'un catalyseur d'hydrogénéation. Comme catalyseurs peuvent être avantageusement utilisés le palladium sur charbon ou le nickel. Généralement la réduction est effectuée dans un solvant organique tel qu'un alcool comme le méthanol, un ester tel que l'acétate d'éthyle ou un hydrocarbure aliphatique halogéné tel que le dichlorométhane à une température voisine de 20°C. La réduction peut éventuellement être effectuée sous pression. La réduction peut aussi être effectuée au moyen d'un borohydure tel que le borohydure de sodium ou de potassium ou le cyanoborohydure de sodium ou de potassium.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino, et l'autre représente un radical alcoyl-oxycarbonyle, aryloxycarbonyle, acyle, arylcarbonyle, carbamoyle ou thiocarbamoyle éventuellement N-substitué comme indiqué précédemment peuvent également

être obtenus selon les méthodes habituelles de préparation des esters, des cétones, des amides ou thioamides à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, 5 formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino et l'autre représente un radical carboxy.

Les produits de formule générale (I) peuvent être éventuellement transformés en sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques.

10 Les produits de formule générale (III) sont généralement obtenus par réduction du dérivé nitré correspondant. Plus particulièrement, les produits de formule générale (III) dans laquelle l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un radical alcoxycarbonyle, carbamoyle ou thiocabamoyle peuvent être obtenus selon les méthodes connues de préparation des esters, des amides ou des thioamides à partir de l'acide nitré correspondant suivie de la réduction du dérivé nitré ainsi obtenu.

15 Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

Dans les exemples, les protons des spectres de résonance magnétique nucléaire sont numérotés selon les règles de la nomenclature.

EXEMPLE 1

20 On condense 476 mg de chlorhydrate de l'ester méthylique de l'acide 5-aminosalicylique (2,3 mmoles ; 1 équivalent) avec 317 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,3 mmoles ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après refroidissement, le précipité est séparé par filtration, lavé par du méthanol puis séché. On obtient ainsi, avec un rendement de 82 %, 539 mg de l'ester méthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - point de fusion : 223-224°C
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,15 (s, 1H: OH) ; 10,49 (s, 1H: OH) ; 9,05 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,75 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,99 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 3,9 (s, 3H: CH₃).

On agite une solution de l'ester méthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dans le méthanol avec du palladium sur charbon à 10 % de palladium (p/p) sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère pendant plusieurs heures jusqu'à ce que la réaction soit complète. Après filtration et lavage 5 avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite.

On obtient ainsi, avec un rendement de 77 %, l'ester méthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion = 193-194°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; 10 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,75 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,85 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,38 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 5,75 (s, 1H: NH) ; 4,05 (s, 2H: CH₂) ; 3,82 (s, 3H: CH₃).

15 EXEMPLE 2

On condense 500 mg de chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide 5-amino-salicylique (2,3 mmoles ; 1 équivalent) avec 317 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,3 mmoles ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après 20 traitement comme dans l'exemple 1, on obtient, avec un rendement de 65 %, 447 mg d'ester éthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 185-186°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; 25 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H, OH) ; 10,52 (s, 1H: OH) ; 9,05 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,7 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,99 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,35 (q, J = 8, 2H: CH₂) ; 1,32 (t, J = 8, 3H: CH₃).

30 L'ester éthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 % de palladium (p/p) dans les conditions décrites dans l'exemple 1.

On obtient ainsi, avec un rendement de 62%, l'ester éthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 176-177°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,8 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 6,92 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,39 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,75 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,3 (q, J = 8,5, 2H: CH₂) ; 4,0 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 1,32 (t, J = 8,5, 3H: CH₃).

EXEMPLE 3

On condense 300 mg de chlorhydrate de l'ester t.butylique de l'acide 5-amino-salicylique (1,44 mmole ; 1 équivalent) avec 200 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,45 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 95 %, 450 mg de l'ester t.butylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques, après recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-hexane, sont les suivantes :

- point de fusion : 169°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H: OH) ; 10,55 (s large, 1H: OH) ; 9,02 (s large, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,65 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,9 (s, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,73 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 1,58 (s, 9H: C(CH₃)₃).

L'ester t.butylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane on obtient, avec un rendement de 52 %, l'ester t.butylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 115-116°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,9 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 6,89 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,78 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,66 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,58 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H:

H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,7 (s, 1H: NH) ; 4,0 (s, 2H: CH₂) ; 1,5 (s, 9H: C(CH₃)₃).

EXEMPLE 4

On condense 500 mg de chlorhydrate de l'ester 3,3-diméthylbutylique de l'acide 5-aminosalicylique (1,86 mmole ; 1 équivalent) avec 258 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,87 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et recristallisation dans le méthanol, on obtient, avec un rendement de 65 %, 670 mg d'ester 3,3-diméthylbutylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 160-161°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H: OH) ; 10,5 (s large, 1H: OH) ; 9,1 (s large, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,7 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,81 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,35 (t, J = 8, 2H: COOCH₂) ; 1,65 (t, J = 8, 2H: CH₂) ; 0,95 (s, 9H: C(CH₃)₃).

L'ester 3,3-diméthylbutylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 91 %, l'ester 3,3-diméthylbutylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 127-128°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,8 (s, 1H: OH) ; 8,68 (s, 1H: OH) ; 8,45 (s, 1H: OH) ; 6,88 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,82 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,57 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,7 (s, 1H: NH) ; 4,3 (t, J = 8, 2H: CO₂CH₂) ; 4,0 (s, 2H: CH₂N) ; 1,6 (t, J = 8, 2H: CH₂) ; 0,9 (s, 9H: C(CH₃)₃).

EXAMPLE 5

On condense 460 mg de chlorhydrate de l'ester 2,4,4-triméthylpentylque de l'acide 5-aminosalicylique (1,74 mmole ; 1 équivalent) avec 240 mg de 2,5-dihydroxy benzaldéhyde (1,74 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 76 %, 505 mg d'ester 2,4,4-triméthylpentylque de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 10 - point de fusion : 91-92°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,69 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,0 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,98 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,79 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,1-3,9 (m, 2H: COOCH₂) ; 1,95 (m, 1H: CH) ; 1,4-1 (m, 2H: CH₂-t-Bu) ; 0,98 (d, J = 7, 3H: CH₃) ; 0,88 (s, 9H: C(CH₃)₃).

L'ester 2,4,4-triméthylpentylque de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène amino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 83 %, l'ester 2,4,4-triméthylpentylque de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 25 - point de fusion : 119-120°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,8 (s, 1H: OH) ; 8,67 (s, 1H: OH) ; 8,45 (s, 1H: OH) ; 6,89 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,85 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,55 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,53 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,75 (s, 1H: NH) ; 4,0 (m, 4H: COOCH₂ et CH₂N) ; 1,88 (m, 1H: CH) ; 0,92 (d, J = 8, 3H: CH₃) ; 0,85 (s, 9H, C(CH₃)₃).

EXAMPLE 6

On condense 400 mg de chlorhydrate de l'ester 3,7-diméthyoctylque de l'acide 5-aminosalicylique (1,37 mmole ; 1 équivalent) avec 189 mg de

2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,37 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol en présence de triéthylamine (1 équivalent). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle/hexane (50/50), on obtient, avec un rendement de 89 %,

5 495 mg d'ester 3,7-diméthyoctylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 120-121°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,05 (s, 1H: OH) ; 10,5 (s large, 1H: OH) ; 9,1 (s large, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,68 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5 1H: H4) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,35 (t, J = 8, 2H: OCH₂) ; 1,75 (m, 1H: CH(CH₃)) ; 1,55-1,45 (m, 3H: O-CH₂-CH₂-CH(CH₃)₂) ; 1,35-1,1 (m, 6H: CH₂CH₂CH₂) ; 0,9 (d, J = 8, 3H: CH₃CH) ; 0,8 (d, J = 8, 6H: (CH₃)₂CH).

L'ester 3,7-diméthyoctylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) salicylique (150 mg, 0,36 mmole) est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec le dichlorométhane, on obtient avec un rendement de 86 %, l'ester 3,7-diméthyoctylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino) salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 97-98°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,78 (s large, 1H: OH) ; 8,65 (s large, 1H: OH) ; 8,5 (s large, 1H: OH) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,58 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,75 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,28 (t, 2H, CO₂CH₂) ; 4,02 (d, J = 6, 2H: NCH₂) ; 1,68 (m, 1H: CH(CH₃)) ; 1,5-1,45 (m, 3H: CH₂CH₂O, CH(CH₃)₂) ; 1,3-1,1 (m, 6H: CH₂CH₂CH₂) ; 0,88 (d, J = 8, 3H: CH₃-CH) ; 0,8 (d, J = 8, 6H: (CH₃)₂-CH).

EXEMPLE 7

On condense 400 mg de l'ester 2-phényléthylique de l'acide 5-aminosalicylique (1,56 mmole ; 1 équivalent) avec 215 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde

(1,56 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient avec un rendement de 91 %, 532 mg d'ester 2-phényléthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - point de fusion : 170-171°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H: OH) ; 10,3 (s très large, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,62 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,3 (m, 5H: C₆H₅) ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,82 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,73 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,5 (t, J = 8, 2H: CO₂CH₂) ; 3,05 (t, J = 8, 2H: CH₂-C₆H₅).
- 10

L'ester 2-phényléthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites à l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/méthanol (9/1), on obtient avec un rendement de 91 % l'ester 2-phényléthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - point de fusion : 156-157°C
- 20 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,7 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,22 (m, 5H: C₆H₅) ; 6,85 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,68 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,58 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,4 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,72 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,4 (t, J = 6, 2H: CO₂CH₂) ; 4,0 (d, J = 8, 2H: CH₂N) ; 2,95 (t, J = 8, 2H: CH₂-C₆H₅).
- 25

EXAMPLE 8

On condense 250 mg de N-benzyl-(5-aminosalicylamide) (1,03 mmole ; 1 équivalent) avec 142 mg de 2,5-dihydrobenzaldéhyde (1,03 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C.

- 30 Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient, avec un rendement de 85 %, 317 mg de N-benzyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion : 200-201°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,3 (s, 1H: OH) ; 9,5 (t, 1H: NH) ; 9,0 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,98 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,55 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,3 (m, 5H: C₆H₅) ; 6,98 (d, J = 8,5, 1H: H3) ;
- 5 6,95 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,5 (d, J = 8, 2H: CH₂).

Le N-benzyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) salicylamide est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec le mélange dichlorométhane-méthanol (9/1), on obtient, avec un rendement de 80 %, le N-benzyl-5-(2,5-dihydroxybenzylamino) salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 194-195°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 11,48 (s, 1H: OH) ; 9,15 (t, 1H: CONH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,28 (m, 5H: C₆H₅) ; 7,08 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,7 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,65 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,4 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,38 (t, 1H: NH) ; 4,5 (d, J = 8, 2H: N-CH₂) ; 4,05 (d, J = 8, 2H: CH₂-C₆H₅).

20 EXEMPLE 9

On condense 174 mg de N-2,4,4-triméthylpentyl-(5-aminosalicylamide) (0,66 mmole ; 1 équivalent) avec 92 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (0,66 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient après élution sur flash chromatographie (gel de silice) avec le dichlorométhane, avec un rendement de 86 %, 218 mg de N-2,4,4-triméthylpentyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 202-203,5°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,7 (s large, 1H: OH) ; 12,35 (s, 1H: OH) ; 9,0 (m, 2H: NH et OH) ; 8,9 (s, 1H: CH=N) ; 7,9 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,5 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,98 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,95 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 3,12-3,02 (m,

2H: NCH₂) ; 1,8 (m, 1H: CH(CH₃)) ; 1,28 (dd, J = 3 et 12, 1H: CH₂t.Bu) ; 1,0 (dd, J = 6 et 12, 1H: CH₂t.Bu) ; 0,9 (d, J = 9, 3H: CH₃-CH) ; 0,85 (s, 9H: (CH₃)₃).

Le N-2,4,4-triméthylpentyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylamide est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans

5 l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec le dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 90 %, le N-2,4,4-triméthylpentyl-5-(2,5-dihydroxybenzylamino) salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 110-112°C
- 10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 11,4 (s large, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,65 (t, 1H: CONH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,7 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,62 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,58 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,4 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,32 (t, 1H: NH-CH₂) ; 4,02 (d, J = 5, 2H: CH₂N) ; 3,1 et 3 (m, 2H: CH₂-NHCO) ; 1,75 (m, 1H: CH) ; 1,25 (m, 1H: CH₂t.Bu) ; 1,0 (m, 1H: CH₂t.Bu) ; 0,9 (d, J = 8, 3H: CH₃-CH) ; 0,85 (s, 9H: (CH₃)₃).
- 15

EXEMPLE 10

On condense 250 mg de N-1,1,3,3-tétraméthylbutyl-(5-aminosalicylamide) 20 (0,95 mmole ; 1 équivalent) avec 120 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (0,66 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 8 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane, avec un rendement de 82 %, 297 mg de N-1,1,3,3-tétraméthylbutyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 204-205°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,35 (s, 1H: OH) ; 9,0 (t, 1H: NHCO) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 8,2 (s, 1H: OH) ; 7,9 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,45 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,95 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,9 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,78 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 1,8 (s, 2H: CH₂) ; 1,45 (s, 6H: (CH₃)₂) ; 0,95 (s, 9H: (CH₃)₃).
- 30

Le N-1,1,3,3-tétraméthylbutyl-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylamide est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites

dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec le dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 83 %, le N-1,1,3,3-tétraméthylbutyl 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 5 - point de fusion : 139-140°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 10,75 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: CONH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 8,0 (s, 1H: OH) ; 7,0 (s, 1H: H6) ; 6,6 (m, 4H: H4, H3, H6', H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,4 (t, 1H: NH) ; 4,05 (d, 2H: CH₂N) ; 1,28 (s, 2H: CH₂) ; 1,4 (s, 6H: (CH₃)₂) ; 0,9 (s, 9H: (CH₃)₃).

EXEMPLE 11

On condense 504 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-méthoxy-5-amino-benzoïque (2,78 mmoles ; 1 équivalent) avec 385 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,78 mmoles ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange est agité pendant 8 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient, avec un rendement de 71 %, 549 mg de l'ester méthylique de l'acide 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzoïque dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 206-207°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,15 (s, 1H: OH) ; 9,05 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,65 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,18 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,98 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 3,8 (s, 3H: CO₂CH₃) ; 3,75 (s, 3H: OCH₃).

25 L'ester méthylique de l'acide 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzoïque est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions de l'exemple 1. On obtient l'ester méthylique du 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzoïque avec un rendement de 68 % dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - point de fusion : 141-142°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 6,88 (m, 2H: H6, H4) ; 6,65 (d, 1H: H3) ; 6,55 (m, 2H: H6', H3') ;

6,38 (dd, 1H: H4') ; 5,7 (s, 1H: NH) ; 4,1 (s, 2H: CH₂) ; 3,82 (s, 3H: CO₂CH₃) ; 3,65 (s, 3H: OCH₃).

EXEMPLE 12

On condense 500 mg de l'ester méthylique de l'acide 4-aminosalicylique (2,46 mmoles ; 1 équivalent) avec 340 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,46 mmoles ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange est agité 10 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant au dichlorométhane, avec un rendement de 71 %, 500 mg de l'ester méthylique de l'acide 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 - point de fusion : 221-222°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 11,65 (s large, 1H: OH) ; 9,1 (s large, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,8 (d, J = 8,5, 1H: H6) ;

10 15 7,02 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,88 (m, 2H: H3, H5) ; 6,85 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 3,88 (s, 3H: OCH₃).

L'ester méthylique de l'acide 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions de l'exemple 1. On obtient, avec un rendement de 83 % après purification par flash chromatographie sur gel de silice dans le dichlorométhane, l'ester méthylique de l'acide 4-(2,5-dihydroxybenzylamino) salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - point de fusion : 189-190°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 10,78 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: OH) ; 7,4 (d, J = 8,5, 1H: H6) ; 7,05 (t, J = 5, 1H: NH) ; 6,6 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,5 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,4 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,15 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H5) ; 5,9 (d, J = 3, 1H: H3) ; 4,1 (d, J = 5, 2H: NCH₂) ; 3,75 (s, 3H: OCH₃).

EXEMPLE 13

30 On condense 134 mg d'ester de benzyle de l'acide 5-aminosalicylique (0,55 mmole ; 1 équivalent) avec 76 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (0,55 mmole ; 1 équivalent), en opérant dans le méthanol à 60°C pendant 2 heures. Après refroidissement à 0°C, on ajoute 69 mg de cyanoborohydrure de sodium (1,1 mmole;

2 équivalents), et on agite à 20°C pendant 18 heures. Le milieu réactionnel, refroidi à 0°C, est hydrolysé par un mélange d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N et d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on extrait à l'acétate d'éthyle. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (96-4 en volumes), on obtient, avec un rendement de 38 %, 76 mg d'ester de benzyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

5 - point de fusion : 124°C.

10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (chloroforme ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 10,30 (mf, 1H: OH) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 5H: aromatiques du benzyle) ; 7,38 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,02 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,89 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,65 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 6,61 (d, J = 3, 1H: H6') ; 5,37 (s, 2H: COO-CH₂-Ar) ; 4,29 (s, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar).

15 **EXEMPLE 14**

On opère comme à l'exemple 13, par condensation de 3,16 g d'ester de 2-(1-adamantyl)éthyle de l'acide 5-amino salicylique (10 mmoles ; 1 équivalent) et de 1,38 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (10 mmoles ; 1 équivalent) dans le méthanol à 60°C pendant 3 heures, puis par réduction de l'imine par 1,26 g de cyanoborohydruro de sodium (20 mmoles ; 2 équivalents) à 20°C pendant 18 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (75-25 en volumes), on obtient, avec un rendement de 26 %, 1,15 g d'ester de 2-(1-adamantyl)éthyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - point de fusion : 151°C.

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,30 (s, 1H: OH) ; 8,75 (s, 1H: OH) ; 8,55 (s, 1H: OH) ; 6,93 (d, J = 3,5, 1H: H6) ; 6,88 (dd, J = 9 et 3,5, 1H: H4) ; 6,75 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,62 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,60 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,33 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 5,82 (t, J = 6,5, 1H: NH) ; 4,35 (t, J = 6,5, 2H: O-CH₂-) ; 4,05 (d, J = 6,5, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar) ; 1,92 (mt, 2H: -CH₂-adamantane) ; de 1,45 à 1,70 (mt, 15H: -CH₂- et -CH- de l'adamantane).

EXEMPLE 15

On opère comme à l'exemple 13, par condensation de 1,15 g d'ester de phényle de l'acide 5-aminosalicylique (5 mmoles ; 1 équivalent) et de 0,69 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5 mmoles ; 1 équivalent) dans le méthanol à 60°C pendant 3

5 heures, puis par réduction de l'imine par 0,63 g de cyanoborohydrure de sodium (10 mmoles ; 2 équivalents) à 20°C pendant 18 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes), on obtient, avec un rendement de 18 %, 0,32 g d'ester de phényle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques

10 sont les suivantes :

- point de fusion : 132°C.

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

9,52 (s, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: OH) ; 8,58 (s, 1H: OH) ; 7,48 (t, J = 8,5, 2H: H3" et

15 H5") ; 7,32 (t, J = 8,5, 1H: H4") ; 7,27 (d, J = 8,5, 2H: H2" et H6") ; 7,14 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,93 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,82 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,65 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,60 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,43 [dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 5,90 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,12 (d, J = 6, 2H: CH₂).

EXEMPLE 16

20 On condense 1,12 g d'ester de 1-naphtyle de l'acide 5-aminosalicylique (4 mmoles ; 1 équivalent) et 0,55 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (4 mmoles ; 1 équivalent) dans le toluène à 110°C pendant 2 heures 30. Après refroidissement à 0°C, on essore 1,51 g d'ester de 1-naphtyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène-amino)salicylique, qui est réduit, sans purification, dans du dichlorométhane en présence de palladium sur charbon à 5 % sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (98-2 en volumes), on obtient, avec un rendement de 45 %, 0,73 g d'ester de 1-naphtyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 30 - point de fusion : 145°C.

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

9,54 (s, 1H: OH) ; 8,76 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; de 7,45 à 8,10 (mt, 7H: H du naphtyle) ; 7,34 (d, J= 3,5, 1H: H6) ; 7,03 (dd, J= 9 et 3,5, 1H: H4) ; 6,90 (d, J= 9, 1H: H3) ; 6,72 (d, J= 3, 1H: H6') ; 6,64 (d, J= 8,5, 1H: H3') ; 6,47 [dd, J= 8,5 et 3, 1H: H4') ; 6,00 (t, J= 6,5, 1H: NH) ; 4,20 (d, J= 6,5, 2H: CH₂).

5 EXEMPLE 17

On opère comme à l'exemple 16, par condensation de 1,53 g d'ester de 4-(phényl)phényle de l'acide 5-aminosalicylique (5 mmoles ; 1 équivalent) et 0,69 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5 mmoles ; 1 équivalent) dans le toluène à 110°C pendant 2 heures, puis par réduction de l'imine brute obtenue dans du dichlorométhane en présence de palladium sur charbon à 5 % sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient, avec un rendement de 79 %, 1,70 g d'ester de 4-(phényl)phényle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - point de fusion : 190°C

15 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,55 (s, 1H: OH) ; 8,82 (s, 1H: OH) ; 8,62 (s, 1H: OH) ; 7,43 à 7,77 (mf, 9H: H du 4-(phényl)phényle) ; 7,20 (d, J = 3,5, 1H: H6) ; 6,98 (dd, J = 9 et 3,5, 1H: H4) ; 6,84

20 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,70 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,63 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,45 [dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 5,92 (t, J = 6,5, 1H: NH) ; 4,13 (d, J = 6,5, 2H: CH₂).

EXEMPLE 18

On condense 424 mg de N-(1-méthoxycarbonyle-2-(4-hydroxyphényl)éthylamide de l'acide 5-aminosalicylique (1,28 mmole ; 1 équivalent) avec 177 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,28 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 92,3 %, 534 mg de N-(1-méthoxycarbonyle-2-(4-hydroxyphényl)éthylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminosalicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - point de fusion : 220-222°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 12,25 (s, 1H: OH) ; 11,98 (s, 1H: OH) ; 9,18 (s, 1H: CONH) ; 9,02 (s, 2H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,92 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,52 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,95 (m, 5 4H: H6', H3, H2", H6") ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,62 (d, J = 8,5, 2H: H3", H5") ; 4,16 (m, 1H: CH) ; 3,6 (s, 3H: CH₃) ; 3,0 (m, 2H: CH₂).

Le N-(1-méthoxycarbonyle-2-(4-hydroxyphényl)éthylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminosalicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 84,5 %, le N-(1-méthoxycarbonyle-2-(4-hydroxyphényl)éthylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminosalicylique dont les caractéristiques sont les 10 suivantes :

15 - point de fusion : 199-201°C
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 10,65 (s, 1H: OH) ; 9,2 (s, 1H: OH) ; 8,84 (d, J = 6, 1H: CONH) ; 8,72 (s, 1H: OH) ; 20 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,02 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,95 (d, J = 8,5, 2H: H2", H6") ; 6,6 (m, 4H: H4, H3, H3", H5") ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,5 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,6 (m, 1H: CH) ; 4,02 (d, J = 6, 2H: CH₂-NH) ; 3,6 (s, 3H: OCH₃) ; 2,98 (m, 2H: CH₂-CH).

EXAMPLE 19

25 On opère comme à l'exemple 13, par condensation de 1,35 g d'ester de (E)-3-phényl-2-propèn-1-yle de l'acide 5-aminosalicylique (5 mmoles ; 1 équivalent) et 0,69 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5 mmoles ; 1 équivalent) dans le toluène à 110°C pendant 4 heures, puis par réduction de l'imine brute par 0,63 g de cyanoborohydrure de sodium (10 mmoles ; 2 équivalents) dans le toluène à 20°C pendant 40 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes), on obtient, avec un rendement de 35 %, 0,69 g d'ester de (E)-3-phényl-2-propèn-1-yle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 135°C.
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 - 9,85 (s, 1H: OH) ; 8,80 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; 7,35 à 7,55 (mt, 5H: H aromatiques du 3-phényl-propène) ; 7,08 (d, J = 3,5, 1H: H6) ; 6,88 (dd, J = 9 et 3,5, 1H: H4) ; 6,82 (d, J = 16, 1H: =CH-Ar) ; 6,80 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,67 (d, J = 3,5, 1H: H6') ; 6,65 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,54 (dt, J = 16 et 6,5, 1H: -CH₂-CH=) ; 6,47 (dd, J = 8,5 et 3,5, 1H: H4') ; 5,90 (t, J = 5, 1H: NH) ; 5,02 (d, J = 6,5, 2H: -O-CH₂-) ; 4,12 (d, J = 5, 2H: -CH₂-NH-).

10 **EXEMPLE 20**

On opère comme à l'exemple 16, par condensation de 1,40 g d'ester de 2-naphtyle de l'acide 5-aminosalicylique (5 mmoles ; 1 équivalent) et 0,69 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5 mmoles ; 1 équivalent) dans le toluène à 110°C pendant 3 heures, puis par réduction de l'imine brute obtenue dans de l'acétate d'éthyle en présence de palladium sur charbon à 5 % sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes), on obtient, avec un rendement de 47 %, 0,94 g d'ester de 2-naphtyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzyl-amino)salicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 20 - point de fusion : 179°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 - 9,55 (s, 1H: OH) ; 8,82 (s, 1H: OH) ; 8,62 (s, 1H: OH) ; de 7,47 à 8,05 (mt, 7H: H du naphtyle) ; 7,22 (d, J = 3,5, 1H: H6) ; 6,96 (dd, J = 9 et 3,5, 1H: H4) ; 6,85 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,67 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,62 [d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,45 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 6,62 (t, J = 6,5, 1H: NH) ; 4,17 (d, J = 6,5, 2H: CH₂).

EXEMPLE 21

On opère comme à l'exemple 13, par condensation de 0,53 g d'ester de méthyle de l'acide 5-amino-2-fluorobenzoïque (2,9 mmoles ; 1 équivalent) et 0,39 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,9 mmoles ; 1 équivalent) dans le méthanol à 60°C pendant 4 heures, puis par réduction de l'imine brute par 0,36 g de cyanoborohydrure de sodium (5,8 mmoles ; 2 équivalents) dans le méthanol à 20°C pendant 18 heures. Après purification par flash-chromatographie sur gel de silice, en éluant par un

mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes), l'huile obtenue est dissoute dans 3 cm³ d'une solution 1N d'acide chlorhydrique dans l'isopropanol, et le chlorhydrate, ainsi formé, est précipité par addition de 15 cm³ d'éther isopropylique, essoré et séché sous pression réduite. On obtient, avec un rendement de 25 %, 0,24 g

5 de chlorhydrate de l'ester de méthyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-fluorobenzoïque, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 172°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

10 7,22 (mf, 1H: H6) ; 7,17 (t, J = 9, 1H: H3) ; 6,98 (mt, 1H: H4) ; 6,68 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,66 (d, J = 3,5, 1H: H6') ; 6,50 (dd, J = 8,5 et 3,5, 1H: H4') ; 4,17 (s, 2H: CH₂) ; 3,81 (s, 3H: CH₃).

EXEMPLE 22

On condense 2 g de N-(benzyl)-5-amino-2-chlorobenzamide (7,67 mmoles; 15 1 équivalent) avec 1,06 g (7,67 mmoles ; 1 équivalent) de 2,5-dihydroxybenzal-déhyde, en opérant au reflux du méthanol pendant 15 heures. Après refroidissement, le précipité est séparé par filtration, lavé par du méthanol puis séché. On obtient, avec un rendement de 69 %, 2,2 g de N-(benzyl)-2-chloro-5-(2,5-dihydroxybenzylidène-amino)benzamide dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - point de fusion : 238°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

11,9 (mf, 1H: OH) ; 9,18 (mf, 1H: OH) ; 9,10 (t, J = 7, 1H: CONH-) ; 8,92 (s, 1H: CH=N-) ; 7,60 (d, J = 9, 1H: H3) ; 7,52 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,50 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 5H: H aromatiques du N-benzyl) ; 7,07 (d, J = 3,5, 1H: H6') ; 6,90 (dd, J = 8,5 et 3,5, 1H: H4') ; 6,82 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,48 (d, J = 7, 2H: CH₂).

30 A une suspension de 2 g (5,25 mmoles ; 1 équivalent) de N-(benzyl)-2-chloro-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzamide dans du méthanol sont ajoutés 99,5 mg (2,63 mmoles ; 1 équivalent) de borohydrure de sodium à 10°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à 20°C, puis concentré. Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle et lavé avec de l'eau distillée. Après séchage, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Une recristallisation, dans un mélange d'isopropanol et d'éther isopropylique, conduit, avec un rendement de 65 %, à 1,3 g

de N-(benzyl)-2-chloro-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzamide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 176°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

5 8,82 (t, J = 7, 1H: CONH-) ; 8,80 (mf, 1H: OH) ; 8,60 (mf, 1H: OH) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 5H: H aromatiques du N-benzyl) ; 7,10 (d, J = 9, 1H: H3) ; de 6,50 à 6,7 (mt, 3H: H6, H3', H6') ; 6,52 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,42 (dd, J = 8,5 et 3,5, 1H: H4') ; 6,40 (t, J = 6,5, 1H: NH-Ar) ; 4,40 (d, J = 7, 2H: CONH-CH₂) ; 4,10 (d, J = 6,5, 2H: 10 Ar-CH₂-NH).

EXEMPLE 23

8 g (0,029 mole) de N-(benzyl)-5-nitrosalicylamide et 6,6 g de réactif de Lawesson sont portés au reflux du toluène pendant 24 heures. Après refroidissement et concentration à sec sous pression réduite, le résidu est purifié par flash-15 chromatographie sur gel de silice, en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (90-10 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 39 %, 3,3 g de N-(benzyl)-5-nitrothiosalicylamide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 132°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

20 12,14 (mf, 1H: OH) ; 8,28 (d, J = 3, 1H: H6) ; 8,23 (dd, J = 8 et 3, 1H: H4) ; 8,02 (mf, 1H: NH) ; 7,42 (mt, H aromatiques du N-benzyl) ; 7,13 (d, J = 8, 1H: H3) ; 4,97 (d, J = 6, 2H: CH₂).

On agite 1,5 g (5,21 mmoles) de N-(benzyl)-5-nitrothiosalicylamide dans du 25 méthanol avec du nickel de Raney, à 50 % dans l'eau, sous pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à ce que la réaction soit complète. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. On obtient ainsi, avec un rendement de 97 %, 1,3 g de N-(benzyl)-5-aminothiosalicylamide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

30

- point de fusion : 63°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

de 8,00 à 8,80 (mf, CSNH) ; de 7,00 à 7,30 (mt, 5H: H aromatiques du N-benzyl) ; 6,80 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,60 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,57 (d, J = 3, 1H: H6) ; 4,80 (s, 2H: CH₂) ; de 3,00 à 3,80 (mf, 2H: NH₂).

On opère comme à l'exemple 22, par condensation de 790 mg (3,06 mmoles; 5 1 équivalent) de N-(benzyl)-5-aminothiosalicylamide avec 422 mg (3,06 mmoles ; 1 équivalent) de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde, en opérant au reflux du méthanol pendant 8 heures. Après refroidissement, le précipité est séparé par filtration, lavé par du méthanol puis séché. On obtient ainsi, avec un rendement de 60 %, 700 mg de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) thiosalicylamide.

10 A une suspension de 258 mg (0,682 mmol; 1 équivalent) de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-thiosalicylamide, brut, dans du méthanol, sont ajoutés 13 mg (0,341 mmole ; 1 équivalent) de borohydrure de sodium à 10°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est concentré, puis le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 42 %, 15 110 mg de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)thiosalicylamide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 - point de fusion : 150°C

20 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

25 10,75 (mf, 1H: OH) ; 8,80 (mf, 1H: OH) ; 8,60 (mf, 1H: OH) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 6H: H aromatiques du N-benzyl et CSNH) ; 7,18 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,70 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,68 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,65 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,60 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,46 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 5,65 (t, J = 6,5, 1H: NH-Ar) ; 4,98 (s, 2H: CSNH-CH₂-Ar) ; 4,10 (d, J = 6,5, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar).

EXEMPLE 24

Une solution de 3,5 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (25,3 mmoles ; 1 équivalent) et 5 g de 3-aminobenzophénone (25,3 mmoles ; 1 équivalent) dans 30 100 cm³ de toluène est chauffée sous agitation magnétique durant 2 heures à reflux dans un appareillage équipé d'un piège Dean-Stark. Le précipité formé est filtré et lavé avec du toluène pour donner, avec un rendement de 88,3 %, 7,1g de 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzophénone, sous forme d'un solide jaune fondant à 178°C, qui est réduit sans purification. Ainsi, une solution de 2 g de 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzophénone (6,31 mmoles ; 1 équivalent) dans du

de 8,00 à 8,80 (mf, CSNH) ; de 7,00 à 7,30 (mt, 5H: H aromatiques du N-benzyl) ; 6,80 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,60 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,57 (d, J = 3, 1H: H6) ; 4,80 (s, 2H: CH₂) ; de 3,00 à 3,80 (mf, 2H: NH₂).

On opère comme à l'exemple 22, par condensation de 790 mg (3,06 mmoles; 5 1 équivalent) de N-(benzyl)-5-aminothiosalicylamide avec 422 mg (3,06 mmoles ; 1 équivalent) de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde, en opérant au reflux du méthanol pendant 8 heures. Après refroidissement, le précipité est séparé par filtration, lavé par du méthanol puis séché. On obtient ainsi, avec un rendement de 60 %, 700 mg de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) thiosalicylamide.

10 A une suspension de 258 mg (0,682 mmol; 1 équivalent) de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-thiosalicylamide, brut, dans du méthanol, sont ajoutés 13 mg (0,341 mmole ; 1 équivalent) de borohydrure de sodium à 10°C. Après 30 minutes d'agitation, le mélange réactionnel est concentré, puis le résidu est purifié par flash-chromatographie sur gel de silice en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (70-30 en volumes). On obtient ainsi, avec un rendement de 42 %, 110 mg de N-(benzyl)-5-(2,5-dihydroxybenzylamino)thiosalicylamide, dont les caractéristiques sont les suivantes :

15 - point de fusion : 150°C

20 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

25 10,75 (mf, 1H: OH) ; 8,80 (mf, 1H: OH) ; 8,60 (mf, 1H: OH) ; de 7,25 à 7,50 (mt, 6H: H aromatiques du N-benzyl et CSNH) ; 7,18 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,70 (d, J = 9, 1H: H3) ; 6,68 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,65 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,60 (dd, J = 9 et 3, 1H: H4) ; 6,46 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 5,65 (t, J = 6,5, 1H: NH-Ar) ; 4,98 (s, 2H: CSNH-CH₂-Ar) ; 4,10 (d, J = 6,5, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar).

EXEMPLE 24

Une solution de 3,5 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (25,3 mmoles ; 1 équivalent) et 5 g de 3-aminobenzophénone (25,3 mmoles ; 1 équivalent) dans 100 cm³ de toluène est chauffée sous agitation magnétique durant 2 heures à reflux 30 dans un appareillage équipé d'un piège Dean-Stark. Le précipité formé est filtré et lavé avec du toluène pour donner, avec un rendement de 88,3 %, 7,1g de 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzophénone, sous forme d'un solide jaune fondant à 178°C, qui est réduit sans purification. Ainsi, une solution de 2 g de 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzophénone (6,31 mmoles ; 1 équivalent) dans du

méthanol (22 cm³) est agitée en présence de palladium sur charbon à 10 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (141 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice

5 avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes), pour donner, avec un rendement de 40 %, 0,8g de 3-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzophénone dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 107-109°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde :

10 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 8,75 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; de 6,40 à 6,70 (mt, 9H: H₂, H₄, H₅, H₆, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{6'}) ; 6,54 (d, J = 3, 1H: H_{6'}) ; 6,53 (d, J = 8,5, 1H: H_{3'}) ; 6,43 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H_{4'}) ; 6,40 (t, J = 6,5, 1H: -NH-Ar) ; 4,15 (d, J = 6,5, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar).

15 **EXEMPLE 25**

Une solution de 0,4 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,8 mmoles ; 1 équivalent) et 0,6 g de benzoate de 4-aminophényle (2,8 mmoles ; 1 équivalent) dans du toluène (60 cm³) est chauffée sous agitation magnétique durant 2 heures à reflux dans un appareillage équipé d'un piége Dean-Stark. Le précipité formé est filtré pour

20 donner avec un rendement de 77 %, 0,7g de benzoate de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phényle, sous forme d'un solide rouge fondant à 191°C, qui est réduit sans autre purification.

Une solution de 0,35 g de benzoate de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phényle (1 mmole ; 1 équivalent) dans du méthanol (30 cm³) est agitée en présence

25 de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère, jusqu'à la consommation de 1 équivalent (20 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage de l'insoluble avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-1 en volumes) pour donner avec un rendement de 57 %, 0,2g de benzoate de 4-(2,5-

30 dihydroxybenzylamino)phényle sous forme d'un solide ocre dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 179-181°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

8,78 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; 7,60-8,10 (mt, 5H: H2'', H3'', H4'', H5'', H6'') ; 6,95 (d, J = 8,5, 2H: H2, H6) ; 6,50-6,70 [mt, 4H: H3, H5, H3', H6']) ; 6,44 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 6,13 (t, J = 5,5, 1H: NH), 4,12 (d, J = 5,5, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 26

Une solution de 1,05 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (7,61 mmoles ; 1 équivalent) et 1,9 g de 3,5,5-triméthylhexanoate de 4-aminophényle (7,61 mmoles ; 1 équivalent) dans du toluène (100 cm³) est chauffée sous agitation magnétique durant 10 2 heures à reflux dans un appareillage équipé d'un piège Dean-Stark. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est trituré par du cyclohexane chaud. Le précipité formé est filtré pour donner, avec un rendement de 59 %, 2,5 g de 3,5,5-triméthylhexanoate de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phényle, sous forme d'un solide jaune fondant à 131-133°C, qui est réduit sans autre purification.

15 Une solution de 2 g de 3,5,5-triméthylhexanoate de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phényle (5,4 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (20 cm³) est agitée en présence de palladium sur charbon à 5 % sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (122 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est lavé successivement par de l'éther diéthylique, de l'hexane, et du cyclohexane froid, pour donner, avec un rendement de 50 %, 1 g de 20 3,5,5-triméthylhexanoate de 4-(2,5-dihydroxybenzylamino)phényle sous forme d'un solide blanc dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 114-116°C

25 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

8,80 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; 6,76 (d, J = 9, 2H: H2 et H6) ; 6,64 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,63 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,53 (d, J = 9, 2H: H3 et H5) ; 6,45 (dd, J = 8,5 et 3, 1H: H4') ; 6,10 (t, J = 6,5, 1H: -NH-Ar) ; 4,12 (d, J = 6,5, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar) ; 30 2,30 et 2,48 (2dd, J = 16 et 8, 1H chacun: -CH₂-COO-) ; 2,03 [mt, 1H: -CH(CH₃)₃-] ; 1,32 (dd, J = 15 et 4,5, 1H: CH₂-CH) ; 1,15 (dd, J = 15 et 6, 1H: CH₂-CH) ; 1,03 (d, J = 7,5, 3H: CH₃) ; 0,93 [s, 9H: -C(CH₃)₃].

EXEMPLE 27

Une solution de 1,72 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (12,5 mmoles ; 1 équivalent) et 3 g de 5-amino 2-chlorobenzophénone (12,4 mmoles ; 1 équivalent) dans du toluène (75 cm³) est chauffée sous agitation magnétique pendant 4 heures à 5 reflux dans un appareillage équipé d'un piège Dean-Stark. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le solvant est évaporé, et le résidu est dissous dans un minimum d'acétate d'éthyle chaud puis la solution est filtrée. En refroidissant le produit cristallise. Après filtration, 3,5 g de 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-chlorobenzophénone sont obtenus, avec un rendement de 75 %, sous forme d'un 10 solide rouge fondant à 148-150°C, qui est réduit sans autre purification.

Une solution de 1,5 g de 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-chloro benzophénone (4,3 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (20 cm³) est agitée en présence de 0,75 g de palladium sur charbon à 10 % sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (100 cm³) d'hydrogène. 15 Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) pour donner, avec un rendement de 66 %, 1g de 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-chlorobenzophénone sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :
20 - point de fusion : 148-150°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
8,02 (mf, 2H: OH) ; 7,65 (d, J = 8, 2H: H2" et H6") ; 7,42 (t, J = 8, 1H: H4") ; 7,30 (t, J = 8, 2H: H3" et H5") ; 7,00 (d, J = 9, 1H: H3) ; de 6,50 à 6,7 (mt, 4H: H4, H6, 25 H3', H6') ; 6,42 [dd, J = 8,5 et 3,5, 1H: H4') ; 4,85 (mf, 1H: -NH-Ar) ; 4,10 (s, 2H: Ar-CH₂-NH-Ar).

EXEMPLE 28

A la solution agitée de 1,1 g d'alcool benzylique (10 mmoles ; 1 équivalent) dans 50 cm³ de tétrahydrofurane, sous argon, on ajoute 0,75 g d'hydrure de sodium

(50 % dans l'huile ; 15 mmoles ; 1,5 équivalents), puis rapidement, une solution de 2,6 g de 2-chloro-5-nitrobenzophénone (9,9 mmoles ; 1 équivalent). La réaction est chauffée à 60°C pendant 30 minutes, puis, après refroidissement à une température voisine de 20°C, le solvant est évaporé à moitié. Le résidu repris dans 200 cm³ de dichlorométhane et lavé successivement par de l'eau et une solution de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et évaporée à sec sous pression réduite pour donner, avec un rendement de 100 %, 3,3 g de 5-nitro-2-benzyloxybenzophénone sous forme d'un solide orange qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10 Une solution de 1 g du produit précédent (3 mmoles ; 1 équivalent) est agitée dans du méthanol (40 cm³) avec 1 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 5 équivalents (330 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. On obtient 1 g de (5-amino-2-hydroxyphényl) 15 phénylméthanol qui est réduit sans autre purification.

A une suspension agitée de 0,64 g de (5-amino-2-hydroxyphényl)phénylethanol (3 mmoles ; 1 équivalent) dans 20 cm³ de toluène, on ajoute 0,4 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,9 mmoles ; 1 équivalent) puis 0,2 cm³ de méthanol. Après 1 heure 30 minutes, le précipité rouge brique qui s'est formé est filtré puis lavé avec du toluène pour donner, avec un rendement de 84 %, 0,85 g de [5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxyphényl]phénylethanol, fondant à 185-187°C, qui est réduit sans autre purification.

On agite fortement une solution de 0,5 g de [5-(2,5-dihydroxybenzylidène-amino)-2-hydroxyphényl]phényleméthanol (1,5 mmole ; 1 équivalent) dans du méthanol (10 cm³) en présence de 0,22 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère, jusqu'à la consommation de 1 équivalent (33 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est précipité dans l'acétate d'éthyle pour donner, avec un rendement de 85 %, 0,43 g de [5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxyphényl]phényleméthanol sous forme d'un solide marron dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 94-96°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

8,40 (s, 1H: OH) ; 7,10-7,40 (m, 5H: phényle) ; 6,30-6,80 (m, 6H: arom) ; 5,90 (s, 1H: CHO) ; 5,60 (s, 1H: NH) ; 4,05 (m, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 29

5 A une suspension agitée de 1,1 g de 4-aminophénol (10 mmoles ; 1 équivalent) dans 30 cm³ de toluène, on ajoute 1,3 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (9,8 mmoles ; 1 équivalent) puis 0,5 cm³ de méthanol. Après 1 heure 30 minutes, le précipité orange qui s'est formé est filtré puis lavé avec du toluène pour donner, avec un rendement de 92 %, 2,1 g de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phénol, fondant à 182-184°C, qui est réduit sans autre purification.

10 15 Une solution de 1 g de 4-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)phénol (4,37 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (15 cm³) est agitée en présence de 0,45 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (100 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-éther isopropylique (1-1 en volumes) pour donner, avec un rendement de 92 %, 0,94 g de 4-(2,5-dihydroxybenzylamino)phénol sous forme d'un solide beige dont les caractéristiques sont les suivantes :

20 - point de fusion : 148-150°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) ;
8,70 (s, 1H: OH) ; 8,50 (s, 1H: OH) ; 8,35 (s, 1H: OH) ; 6,40-6,70 (m, 7H: arom) ;
5,35 (s, 1H: NH) ; 4,00 (s, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 30

25 30 A une solution de 2 g de 2-benzyloxy-5-nitrobenzophénone (6,0 mmoles ; 1 équivalent) dans 100 cm³ d'éthanol et 0,58 g d'acide chlorhydrique concentré à 40°C, on ajoute 1 g de fer en poudre et on chauffe à reflux pendant 2 heures. Le mélange est ensuite filtré puis refroidi à une température voisine de 20°C et concentré sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) pour donner un solide qui est lavé avec de l'éther pour donner, avec un rendement de 52 %, 0,5 g de 5-amino-2-benzyloxybenzophénone qui est engagé tel quel dans l'étape suivante.

Une solution de 0,45 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (3,3 mmoles ; 1 équivalent) et 1 g de 5-amino-2-benzoyloxybenzophénone (3,3 mmoles ; 1 équivalent) dans 50 cm³ de toluène est chauffée sous agitation magnétique pendant 4 heures à reflux dans un appareillage équipé d'un piège Dean-Stark. Après refroidissement à une température voisine de 20°C, le solvant est évaporé et le résidu dissout dans un minimum d'acétate d'éthyle chaud. En ajoutant de l'hexane le produit cristallise. Après filtration, on obtient, avec un rendement de 98 %, 1,38 g de 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-benzoyloxyphénone sous forme d'un solide rouge, fondant à 89-91°C, engagé tel quel dans l'étape suivante.

5 Une solution de 0,7 g de 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-benzoyloxyphénone (1,66 mmole ; 1 équivalent) dans du méthanol (25 cm³) est agitée en présence de 0,35 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 2 équivalents (84 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (1-9 en volumes) pour donner, avec un rendement de 30 %, 0,15g de 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxybenzophénone sous forme d'un solide orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - point de fusion : 64-66°C

15 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,90 (s, 1H: OH) ; 8,70 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; 7,40-7,60 (m, 5H: phényle) ; 6,40-6,80 (m, 6H: arom) ; 5,80 (t, 1H: NH) ; 4,00 (d, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 31

25 Une solution de 11 g d'acide 3,5,5-triméthylhexanoïque (70 mmoles ; 1 équivalent) et de 5 cm³ de chlorure de thionyle (70 mmoles ; 1 équivalent) dans 50 cm³ de toluène est chauffée à reflux et sous agitation pendant environ 1 heure. Après refroidissement, le mélange est évaporé à sec sous pression réduite, puis on ajoute 6,5 g de phénol (70 mmoles ; 1 équivalent) et on laisse sous agitation pendant 30 12 heures. Le mélange réactionnel est chromatographié sur gel de silice avec du dichlorométhane pour donner 8,7 g de 3,5,5-triméthylhexanoate de phényle (58 %), utilisé tel quel dans l'étape suivante.

A 5,8 g de 3,5,5-triméthylhexanoate de phényle (24,8 mmoles ; 1 équivalent) dans 20 cm³ de chlorobenzène et sous argon, on ajoute lentement sous

agitation 4,1 cm³ de tétrachlorure de titane (37,3 mmoles ; 1,5 équivalent). On chauffe à 140°C pendant 2 heures, puis on laisse refroidir jusqu'à 80°C. Le mélange noir est ensuite versé dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique 4N et extrait par 300 cm³ de diéthyléther. La phase organique est lavée successivement avec 2 fois 50 cm³ 5 d'acide chlorhydrique 4N, 2 fois 50 cm³ d'eau, 3 fois 50 cm³ d'une solution à 10 % de bicarbonate de sodium, 50 cm³ d'eau, 2 fois 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-hexane (2-8 en volumes) pour donner 4,1 g de 1-(2-hydroxy) 10 phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one (70 %), utilisables tels quels dans l'étape suivante.

A la solution de 4,3 g de 1-(2-hydroxy)phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one (18,4 mmoles ; 1 équivalent) dans 50 cm³ d'acide trifluoroacétique on ajoute 3,9 g 15 de nitrite de sodium (56,5 mmole ; 3,1 équivalents), et on laisse sous agitation pendant 2 heures. Le mélange est ensuite versé dans 50 cm³ d'eau et extrait par 200 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 25 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et 20 d'hexane (4-6 en volumes) pour donner, avec un rendement de 45 %, 2,4 g de 1-(5-nitro-2-hydroxy)phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one qui est réduit dans l'étape suivante.

Une solution de 2,3 g de 1-(5-nitro-2-hydroxy)phényl-3,5,5-triméthylhexan- 1-one (8,24 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (50 cm³) est agitée avec 1,6 g 25 de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère, jusqu'à la consommation de 3 équivalents (600 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec du dichlorométhane pour donner, avec un rendement de 65 %, 1,4 g de 1-(5-amino-2-hydroxy)phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one.

30 Un mélange de 0,8 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5,8 mmoles ; 1 équivalent) et 1,3 g de 1-(5-amino-2-hydroxy)phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one (5,2 mmoles ; 0,9 équivalent) avec 0,5 cm³ de toluène est chauffé à 110°C pendant 10 minutes. Le résidu est trituré avec de l'hexane. Le produit qui précipite est filtré pour donner, avec un rendement de 74 %, 1,5 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidène-

amino)-2-hydroxy]phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one, sous forme d'un solide rouge fondant à 114-116°C, qui est réduit sans autre purification.

Une solution de 1 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxy] phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one (2,7 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol

5 (10 cm³) est agitée en présence de 0,5 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (100 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) pour donner, 10 avec un rendement de 70 %, 0,7 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxy] phényl-3,5,5-triméthylhexan-1-one sous forme d'une huile orange dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

15 7,32 (d, J = 2,5, 1H: H6) ; 7,12 (dd, J = 9 et 2,5, 1H: H4) ; 6,86 (d, J = 9, 1H: H3) ; de 6,60 à 6,80 [mt, 3H: H3' H4' H6'] ; 6,10 (t, J = 6,5, 1H: -NH-Ar) ; 4,30 (s, 2H: CH₂-NH-Ar) ; 2,72 (m, 2H: -CH₂-COO-) ; 2,14 [mt, 1H: -CH(CH₃)-] ; 1,25 à 1,12 (2dd, J = 13,5 et 4,5, 2H: -CH₂-) ; 0,97 (d, J = 7,5, 3H: -CH₃) ; 0,87 [s, 9H: C(CH₃)₃].

20 EXEMPLE 32

A une solution de 5 g de 1-(2-hydroxyphényl)-3-phénylpropan-1-one (22,1 mmoles ; 1 équivalent) dans 60 cm³ d'acide trifluoroacétique on ajoute 4,6 g de nitrite de sodium (66,7 mmoles ; 3 équivalents), et on laisse sous agitation pendant 3 heures. Le mélange est ensuite versé dans 75 cm³ d'eau et extrait deux fois avec

25 300 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée avec 50 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, et évaporée à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-hexane (5-5 en volumes) pour donner, avec un rendement de 50 %, 3g de 1-(5-nitro-2-hydroxy phényl)-3-phénylpropan-1-one utilisés tels quels dans l'étape suivante.

30 Une solution de 1,5 g de 1-(5-nitro-2-hydroxy-phényl)-3-phénylpropan-1-one (5,5 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (20 cm³) est agitée en présence de 0,6 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 3 équivalents (400 cm³) d'hydrogène. Après

filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (9-1 en volumes) pour donner, avec un rendement de 92 %, 1,2 g de 1-(5-amino-2-hydroxyphényl)-3-phénylpropan-1-one sous forme 5 d'un solide jaune utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Un mélange de 0,4 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,9 mmoles ; 1 équivalent) et de 0,8 g de 1-(5-amino-2-hydroxyphényl)-3-phénylpropan-1-one (3,3 mmoles ; 1,1 équivalent) dans 0,5 cm³ de toluène est chauffé à 110°C pendant 5 minutes. Le mélange brut est trituré avec de l'hexane et le produit précipite. Après 10 filtration, 1,2 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxyphényl]-3-phénylpropan-1-one sont obtenus, avec un rendement de 100 %, sous forme d'un solide rouge fondant à 152-154°C, qui est réduit sans autre purification.

Une solution de 1 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxyphényl]-3-phénylpropan-1-one (2,8 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (30 cm³) est agitée avec 0,5 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère jusqu'à la consommation de 1 équivalent (70 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans un mélange de 20 cm³ d'hexane et 15 5 cm³ de dichlorométhane pour donner, avec un rendement de 80 %, 0,8 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxyphényl]-3-phénylpropan-1-one sous forme 20 d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 88-90°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
25 11,18 (s, 1H: OH) ; 8,83 (s, 1H: OH) ; 8,62 (s, 1H: OH) ; 7,30 (mt, 5H: aromatiques) ; 6,47-7,05 (mt, 6H: aromatiques) ; 5,78 (t, J = 6, 1H: NHAr) ; 4,15 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 2,93 et 3,32 (2t, J = 7, 2H chacun: CH₂-CH₂).

EXEMPLE 33

Une solution de 1,5 g de 1-(5-nitro-2-hydroxyphényl)-2-phényléthan-1-one 30 (5,83 mmoles ; 1 équivalent) dans du méthanol (40 cm³) est agitée en présence de 0,7 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère, jusqu'à la consommation de 3 équivalents (500 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec un mélange

dichlorométhane-acétate d'éthyle (95-5 en volumes) pour donner, avec un rendement de 66 %, 1 g de 1-(5-amino-2-hydroxyphényl)-2-phényléthan-1-one utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Un mélange de 0,6 g de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (4,32 mmoles ; 1 équivalent) et de 1 g de 1-(5-amino-2-hydroxyphényl)-2-phényléthan-1-one (4,32 mmoles ; 1 équivalent) dans 0,2 cm³ de toluène est chauffé à 110°C pendant 10 minutes. Le résidu est trittré avec de l'hexane. Le produit précipite. Après filtration, 0,7 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxyphényl]-2-phényléthan-1-one sont obtenus, avec un rendement de 46 %, sous forme d'un solide rouge fondant à 173-175°C, qui est réduit sans autre purification.

Une solution de 0,5 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)-2-hydroxyphényl]-2-phényléthan-1-one (1,44 mmole ; 1 équivalent) dans du méthanol (20 cm³) est agitée en présence de 0,25 g de palladium sur charbon à 5 % et sous une pression d'hydrogène de 1 atmosphère, jusqu'à la consommation de 1 équivalent (40 cm³) d'hydrogène. Après filtration et lavage avec du méthanol, le filtrat est concentré à sec sous pression réduite. Le résidu est cristallisé dans l'hexane pour donner, avec un rendement de 80 %, 0,4 g de 1-[5-(2,5-dihydroxybenzylamino)-2-hydroxyphényl]-2-phényléthan-1-one sous forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 165-167°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) ;
11,20 (s, 1H: OH) ; 8,90 (s, 1H: OH) ; 8,60 (s, 1H: OH) ; 7,30 à 6,40 (m, 11H: arom) ; 5,80 (t, 1H: NH) ; 4,25 (s, 2H: CH₂CO) ; 4,10 (d, 2H: CH₂N).

25 EXAMPLE 34

On condense 375 mg de l'ester cyclohexylméthyle de l'acide 5-aminosalicylique (1,51 mmole ; 1 équivalent) avec 210 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,51 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à température ambiante. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par recristallisation dans le dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 100 %, 550 mg de l'ester cyclohexylméthyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 123-125°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,09 (s, 1H, OH) ; 10,55 (s, 1H, OH) ; 9,04 (s, 1H, OH) ; 8,8 (s, 1H, CH=N) ; 7,7 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,05 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,14 (d, J = 8,5, 2H: CO₂CH₂) ; 1,8-0,9 (m, 11H: C₆H₁₁).

5 L'ester cyclohexylméthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino) salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par recristallisation dans le méthanol, 10 on obtient, avec un rendement de 64 %, l'ester cyclohexylméthylique de l'acide 5-[N-(2,5-dihydroxybenzyl)amino]salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes : - point de fusion : 167°C

15 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,78 (s, 1H, OH) ; 8,65 (s, 1H, OH) ; 8,5 (s, 1H, OH) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,81 (dd, 1H, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,57 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,56 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (d, J = 8,5, 1H: H4') ; 5,85 (d, J = 6, 1H: NH) ; 4,04 (d, 4H: OCH₂, CH₂N) ; 1,8-0,85 (m, 11H: C₆H₁₁).

EXAMPLE 35

20 On condense 400 mg de l'ester 4-isopropylbenzylique de l'acide 5-amino-salicylique (1,40 mmole ; 1 équivalent) avec 190 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,40 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à une température voisine de 20°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par recristallisation dans l'éther de pétrole, on 25 obtient, avec un rendement de 100 %, 570 mg de l'ester 4-isopropylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes : - point de fusion : 181-182°C

30 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H, OH) ; 9,03 (br. s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H, CH=N) ; 7,7 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,38 (d, J = 8,5, 2H: H2'', H6'') ; 7,22 (d, J = 8,5, 2H: H3'', H5'') ; 7,02 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ;

6,73 (d, $J = 8,5$, 1H: H3') ; 5,32 (s, 2H: CH₂) ; 2,87 (m, 1H: CH) ; 1,18 (d, $J = 8,5$, 6H: CH₃).

L'ester 4-isopropylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène-amino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les 5 conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, puis du dichlorométhane-méthanol (50-1 en volumes) et recristallisation dans un mélange dichlorométhane-éther de pétrole, on obtient, avec un rendement de 78 %, l'ester 4-isopropylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques 10 sont les suivantes :

- point de fusion : 155-156°C.
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 : déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,7 (s, 1H: OH) ; 8,72 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,3-7,2 (q, $J = 8,5$, 4H: H2'', H3'', H5'', H6'') ; 15 6,92 (d, $J = 3$, 1H: H6) ; 6,8 (dd, $J = 3$ et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, $J = 8,5$, 1H: H3) ; 6,56 (d, $J = 3$, 1H: H6') ; 6,55 (dd, $J = 3$ et 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (d, $J = 8,5$, 1H: H4') ; 5,8 (t, $J = 6$, 1H: NH) ; 5,25 (s, 2H: CH₂) ; 4,02 (d, $J = 6$, 2H: CH₂N) ; 2,85 (m, 1H: -CH(CH₃)₂ ; 1,18 (d, $J = 8,5$, 3H: CH₃).

EXEMPLE 36

20 On condense 250 mg de l'ester 3,5-diméthylbenzylique de l'acide 5-amino-salicylique (1,84 mmole ; 1 équivalent) avec 250 mg de 2,5-dihydroxy benzaldéhyde (1,84 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par recristallisation dans le méthanol, on obtient, 25 avec un rendement de 90 %, 650 mg de l'ester 3,5-diméthylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 187-188°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 : déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,1 (s, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,7 (d, $J = 3$, 1H: H6) ; 7,6 (dd, $J = 3$ et 8,5, 1H: H4) ; 7,1-6,9 (m, 5H: H2'', H6'', H3, H6', H4''), 6,8 (dd, $J = 3$ et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, $J = 8,5$, 1H: H3') ; 5,28 (s, 2H: CH₂) ; 2,22 (s, 6H: CH₃).

35 L'ester 3,5-diméthylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxy benzylidène-amino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les

conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, puis du dichlorométhane-méthanol (50-1 en volumes) et recristallisation dans un mélange éther éthylique-éther de pétrole, on obtient, avec un rendement de 44 %, l'ester

5 3,5-diméthylbenzylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 142-143°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,67 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,48 (s, 1H: OH) ; 6,95 (m, 4H: H6', H2'', H4'', H6'') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,56 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,38 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 5,8 (t, J = 6, 1H: NH) ; 5,22 (s, 2H: OCH₂) ; 4,03 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 2,28 (s, 6H: CH₃).

EXEMPLE 37

15 On condense 500 mg de l'ester 3-phénylpropyle de l'acide 5-amino-salicylique (1,85 mmole ; 1 équivalent) avec 255 mg de 2,5-dihydroxy benzaldéhyde (1,85 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 5 heures à une température voisine de 20°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par recristallisation dans le méthanol, on obtient,

20 avec un rendement de 87 %, 625 mg de l'ester 3-phénylpropyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 170°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12,15 (s, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,28-7,08 (m, 5H: Ph) ; 7,61 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,0 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,98 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,74 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,26 (t, J = 8,5, 2H: CO₂CH₂) ; 2,7 (t, J = 8,5, 2H: CH₂Ph) ; 2,02 (m, J = 8,5, 2H: CH₂).

30 L'ester 3-phénylpropyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1 dans un mélange méthanol-diméthylformamide. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, puis du dichlorométhane-méthanol (50-1) et recristallisation dans un mélange acétate d'éthyle-éther de pétrole, on obtient, avec un rendement de 60 %,

l'ester 3-phénylpropyle de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 142°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6) :
- 5 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 9,78 (s, 1H: OH) ; 8,72 (s, 1H: OH), 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,28-7,1 (m, 5H: Ph) ; 6,94 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,82 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,58 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H3') ; 6,35 (d, J = 8,5, 1H: H4') ; 5,8 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,22 (t, J = 8,5, 2H: CO₂CH₂) ; 4,04 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 2,64 (t, J = 8,5, 10 2H: CH₂Ph) ; 1,96 (m, J = 8,5, 2H: CH₂).

EXEMPLE 38

On condense 600 mg du N-phénylamide de l'acide 5-aminosalicylique (2,63 mmoles ; 1 équivalent) avec 363 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (2,63 mmoles ; 1 équivalent) en opérant dans le toluène. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 1 heure à reflux. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par recristallisation dans le méthanol, on obtient, avec un rendement de 91 %, 852 mg du N-phénylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 241-243°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6) :
- 20 déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 12.3 (s, 1H: OH) ; 11.9 (s, 1H: OH) ; 10.5 (s, 1H: NH) ; 9.03 (s, 1H: OH) ; 8.8 (s, 1H: CH=N) ; 7.99 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7.68 (d, J = 8,5, 2H: H2", H6") ; 7.52 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7.32 (t, J = 8,5, 2H: H3", H5") ; 7.1 (d, J = 8,5, 1H: H4") ; 7.0 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6.98 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6.8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6.72 (d, J = 8,5, 1H: H3').

Le N-phénylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1 dans un mélange méthanol-diméthylformamide. Après purification par 30 flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane-méthanol (50-1 en volumes), puis du dichlorométhane-méthanol (20-1 en volumes) et recristallisation dans le dichlorométhane, on obtient, avec un rendement de 40 %, le N-phénylamide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 35 - point de fusion : 196-198°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 10,68 (s, 1H: OH) ; 10,32 (s, 1H: CONH) ; 8,68 (s, 1H: OH) ; 8,48 (s, 1H: OH) ; 7,6 (d, J = 8,5, 2H: H2", H6") ; 7,3 (t, J = 8,5, 2H: H3", H5") ; 7,05 (m, 2H: H6, H4") ; 6,69 (m, 5 2H: H4, H3) ; 6,59 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,38 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 5,55 (d, J = 6, 1H: NH) ; 4,05 (d, J = 6, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 39

On condense 375 mg de l'ester 2,4,4-triméthylpentyle de l'acide 3-aminobenzoïque (1,34 mmole ; 1 équivalent) avec 185 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,34 mmole ; 1 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à une température voisine de 20°C. Après traitement comme dans l'exemple 1, on obtient, avec un rendement de 97 %, 465 mg de l'ester 2,4,4-triméthylpentyle de l'acide 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzoïque dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - point de fusion : cire
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 11,85 (s, 1H: OH) ; 9,10 (s, 1H: OH) ; 8,85 (s, 1H: CH=N) ; 7,83 (m, 2H: H2, H6) ; 7,60 (m, 2H: H4, H5) ; 7,07 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,85 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,78 (d, J = 8,5 20 1H: H3') ; 4,03 (m, 2H: OCH₂) ; 1,94 (m, 1H: CH) ; 1,20 (m, 2H: CH₂) ; 0,98 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,90 [s, 9H, C(CH₃)₃].

L'ester 2,4,4-triméthylpentyle de l'acide 3-(2,5-dihydroxybenzylidèneamino)benzoïque est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans le méthanol, dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, puis du dichlorométhane-méthanol (20-1 en volumes) et recristallisation dans un mélange éther éthylique-éther de pétrole, on obtient, avec un rendement de 64 %, l'ester 2,4,4-triméthylpentyle de l'acide 3-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzoïque dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 30 - point de fusion : 167-168°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 8,70 (s, 1H: OH) ; 8,47 (s, 1H: OH) ; 7,10 (m, 3H: H2, H5, H6) ; 6,73 (m, 1H: H4) ;

6,57 (d, $J = 8,5$, 1H: H3') ; 6,53 (d, $J = 3$, 1H: H6') ; 6,39 (dd, $J = 3$ et $8,5$, 1H: H4') ; 6,35 (t, 1H: NH) ; 4,10 (d, $J = 6$, 2H: CH_2N) ; 3,95 (m, 2H: OCH_2) ; 1,88 (m, 2H: CH) ; 1,14 (m, 2H: CH_2) ; 0,93 [d, 3H: CH_3] ; 0,88 (s, 9H: $\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

EXEMPLE 40

5 A une solution d'acide 3-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzoïque (500 mg ; 1,93 mmoles ; 1 équivalent) dans le méthanol on ajoute le chlorure de thionyle en excès (10 équivalents). Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à reflux. Après évaporation du solvant le résidu est séparé entre acétate d'éthyle et eau. La phase organique est lavée successivement avec une solution d'acide chlorhydrique 10 0,5 N, de bicarbonate de sodium à 10 % et d'une solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium, enfin évaporée sous pression réduite. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec du dichlorométhane, puis du dichlorométhane-méthanol (20-1 en volumes) et recristallisation dans l'éther éthylique, on obtient, avec un rendement de 74 %, l'ester 15 méthyle de l'acide 3-(2,5-dihydroxybenzylamino)benzoïque dont les caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion : 132-133°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde-d6 ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) : 8,74 (s, 1H: OH) ; 8,49 (s, 1H: OH) ; 7,10 (m, 3H: H2, H5 et H6) ; 6,72 (m, 1H, H4) ; 6,59 (d, $J = 3$, 1H: H6') ; 6,55 (d, $J = 8,5$, 1H: H3') ; 6,36 (dd, $J = 3$ et $8,5$, 1H: H4') ; 6,34 (t, 1H: NH) ; 4,10 (d, 2H: CH_2) ; 3,72 (s, 3H: CH_3).

EXEMPLE 41

On condense 1,5 g de l'ester 3,5,5-triméthylhexylique de l'acide 5-amino-25 salicylique (5,38 mmoles ; 1 équivalent.) avec 138 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (5,38 mmoles ; 1 équivalent.) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 99 %, 30 2,12 g de l'ester 3,5,5-triméthylhexylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène) aminosalicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :
- point de fusion : 130-131°C

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
12,1 (s, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,78 (s, 1H: CH=N) ; 7,68 (d, J = 3, 1H: H6) ;
7,6 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,0 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,95 (d, J = 3, 1H: H6') ;
5 6,79 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,3 (t, J = 8,5, 2H:
CO₂CH₂) ; 1,65 (m, 3H: CH₂CH₂) ; 1,3-1,0 (m, 2H: CH₂) ; 0,94 (d, J = 8,5, 3H:
CH₃) ; 0,84 (s, 9H: tBu).

L'ester 3,5,5-triméthylhexylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène) aminosalicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions 10 décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 76 %, l'ester 3,5,5-triméthylhexylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminosalicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- 15 - point de fusion : 103-104°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
9,8 (s, 1H: OH) ; 8,6 (s, 1H: OH) ; 6,89 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,82 (dd, J = 3 et 8,5,
1H: H4) ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,57 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H:
20 H3') ; 6,38 (dd, 1H, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,7 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,25 (m, 2H:
CO₂CH₂) ; 4,0 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 1,6 (m, 3H: CH, CH₂) ; 1,26-0,98 (m, 2H:
CH₂) ; 0,9 (d, J = 8, 3H: CH₃) ; 0,8 (s, 9H: tBu).

EXEMPLE 42

On condense 440 mg du thioéther de 2-hydroxy-5-aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle (1,65 mmole ; 1 équivalent.) avec 228 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,65 mmole ; 1 équivalent.) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 25 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-2 en volumes), on obtient, avec un rendement de 54 %, 30 346 mg du thioéther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 136-137°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

12,5 (s, 1H: OH) ; 9,1 (s, 1H: OH) ; 8,7 (s, 1H: CH=N) ; 7,25 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,13 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,92 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,8 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,72 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,7 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 3,62 (s, 2H: Ar-CH₂S) ; 2,45-2,2 (m, 2H: S-CH₂-CH) ; 1,6 (m, 1H: CH) ; 1,32-0,95 (m, 2H: CH₂) ; 0,92 (d, 5 J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,8 (s, 9H: tBu).

Le thioéther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, est réduit par le borohydrure de sodium sous azote à une température voisine de 20°C. On ajoute de l'eau et de l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH = 7. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le mélange réactionnel est 10 extrait par dichlorométhane, séché sur sulfate de sodium, puis filtré. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Après purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol (10-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 60 %, le thioéther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les 15 suivantes :

- point de fusion : 83°-85,5°C
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 8,68 (s, 1H: OH) ; 8,48 (s, 1H: OH) ; 8,4 (s, 1H: OH) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,53 20 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,48 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,4 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,35 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,25 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,25 (t, J = 6, 1H: NH) ; 3,98 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 3,48 (s, 2H: CH₂S) ; 2,28 (m, 2H: SCH₂) ; 1,62 (m, 1H: CH) ; 1,32-0,98 (m, 2H: CH₂) ; 0,9 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,85 (s, 9H: tBu).

EXEMPLE 43

25 On condense 800 mg de l'éther de 2-hydroxy-5-aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle (3,19 mmoles ; 1 équivalent.) avec 441 mg de 2,5-dihydroxybenzal-déhyde (3,19 mmoles ; 1 équivalent.) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec 30 un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 97 %, 1,15 g de l'éther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène) aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 85,5-86,5°C
 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
 35

12,55 (s, 1H: OH) ; 9,15 (s, 1H: OH) ; 8,72 (s, 1H: CH=N) ; 7,28 (d, J = 3, 1H: H6) ;
 7,18 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,9 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,82 (d, J = 8,5, 1H: H3) ;
 6,78 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,4 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,42 (s, 2H: Ar-CH₂O) ;
 3,2 (m, OCH₂-CH) ; 1,75 (m, 1H: CH) ; 1,32-0,9 (m, 2H: CH₂) ; 0,92 (d, J = 8,5,
 5 3H: CH₃) ; 0,85 (s, 9H: tBu).

L'éther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène) aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle est réduit par le borohydrure de sodium dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-2 en volumes), on obtient, avec un rendement de 58 %, l'éther de 2-hydroxy-5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

15 8,68 (s 1H: OH) ; 8,48 (s, 1H: OH) ; 6,58 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,53 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,5 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,48 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,26 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,3 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,24 (s, 2H: Ar-CH₂O) ; 3,98 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 3,2-3,02 (m, 2H: OCH₂-CH) ; 1,68 (m, 1H: CH) ; 1,28-0,85 (m, 2H: CH₂) ; 0,85 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,8 (s, 9H: tBu).

20 EXEMPLE 44

On condense 268 mg de l'éther de 2-méthoxy-5-aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, (1,01 mmole ; 1 équivalent.) avec 140 mg de 2,5-dihydroxybenzal-déhyde (1,01 mmole ; 1 équivalent.) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 74 %, 286 mg de l'éther de 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

30 12,4 (s, 1H: OH) ; 9,0 (s, 1H: OH) ; 8,76 (s, 1H: CH=N) ; 7,31 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,3 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,0 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,92 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,78 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,72 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,45 (s, 2H: CH₂O) ; 3,75

(s, 3H: OCH₃) ; 3,2 (m, 2H: OCH₂) ; 1,75 (m, 1H: CH) ; 1,32-0,9 (m, 2H: CH₂) ; 0,9 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,85 (s, 9H: tBu).

L'éther de 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle est réduit par le borohydrure de sodium dans les conditions

5 dérites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-2 en volumes), on obtient, avec un rendement de 58 %, l'éther de 2-méthoxy-5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
8,65 (s, 1H: OH) ; 8,45 (s, 1H: OH) ; 6,68 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,58 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,56 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,54 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,35 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,34 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,52 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,3 (s, 2H: CH₂O) ;
15 4,0 (d, J = 6, 2H: CH₂N) ; 3,6 (s, 3H: OCH₃) ; 3,35-3,02 (m, 2H: OCH₂) ; 1,68 (m, 1H: CH) ; 1,25-0,88 (m, 2H: CH₂) ; 0,88 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,84 (s, 9H: tBu).

EXEMPLE 45

On condense 564 mg de l'éther de 3-aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle (2,40 mmoles ; 1 équivalent) avec 331 mg de 2,5-dihydroxybenzal-
20 déhyde (2,40 mmoles ; 1équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 95 %, 808 mg de l'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-
25 triméthylpentyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- point de fusion : 87°-89°C
- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :
12,18 (s, 1H: OH) ; 9,08 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,38 (t, J = 8,5, 1H: H5) ;
30 7,25 (m, 3H: H6, H2, H4) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,85 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 4,45 (s, 2H: Ar-CH₂O) ; 3,2 (m, 2H: OCH₂-CH) ; 1,7 (m, 1H: CH) ; 1,28-0,9 (m, 2H: CH₂) ; 0,9 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,85 (s, 9H: tBu).

L'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle est réduit par le borohydrure de sodium dans les conditions dérites

dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-2, en volume), on obtient, avec un rendement de 86,8 %, l'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzyl)aminobenzyle et de 2,4,4-triméthylpentyle dont les caractéristiques

5 sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

8,68 (s, 1H: OH) ; 8,46 (s, 1H: OH) ; 6,95 (t, J = 8,5, 1H: H5) ; 6,58-6,3 (m, 6H: H6',

H6, H4, H2, H4', H3') ; 5,95 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,25 (s, 2H: Ar-CH₂O) ; 4,05 (d,

10 J = 6, 2H: CH₂N) ; 3,18-2,98 (m, 2H: OCH₂-CH) ; 1,68 (m, 1H: CH) ; 1,25-0,88 (m, 2H: CH₂) ; 0,88 (d, J = 8,5, 3H: CH₃) ; 0,8 (s, 9H: tBu).

EXAMPLE 46

On condense 960 mg de l'éther de 3-aminobenzyle et de benzyle (4,5 mmoles ; 1 équivalent) avec 622 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (4,5 mmoles ; 1

15 équivalent) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange acétate d'éthyle-hexane (1-3 en volumes), on obtient, avec un rendement de 66 %, 984 mg de l'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de benzyle, dont les caractéristiques

20 sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

9,05 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 7,4 (t, J = 8,5, 1H: H5) ; 7,38-7,2 (m, 8H: Ph,

H6, H2, H4) ; 7,0 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,82 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J =

25 8,5, 1H: H3') ; 4,54 (s, 2H: CH₂O) ; 4,52 (s, 2H: CH₂Ph).

L'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzylidène)aminobenzyle et de benzyle est réduit par le borohydrure de sodium dans les conditions décrites dans l'exemple 1.

Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane-méthanol (9-1 en

30 volumes), on obtient, avec un rendement de 86 %, l'éther de 3-(2,5-dihydroxybenzyl) aminobenzyle et de benzyle, dont les caractéristiques sont les suivantes :

- spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

8,69 (s, 1H: OH) ; 8,48 (s, 1H: OH) ; 7,25 (m, 5H: Ph) ; 6,97 (t, J = 8,5, 1H: H5) ; 6,6-6,5 (m, 3H: H6', H6, H4) ; 6,47 (m, 3H: H2, H4', H3') ; 6,0 (t, J = 6, 1H: NH) ; 4,42 (s, 2H: CH₂O) ; 4,34 (s, 2H: CH₂Ph) ; 4,04 (d, J = 6, 2H: CH₂N).

EXEMPLE 47

5 On condense 400 mg de N-(α -méthylbenzyl)amide de l'acide 5-amino-salicylique (1,56 mmole ; 1 équivalent.) avec 216 mg de 2,5-dihydroxybenzaldéhyde (1,56 mmole ; 1 équivalent.) en opérant dans le méthanol. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 heures à 60°C. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash-chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol (9-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 76,6 %, 450 mg du N-(α -méthylbenzyl)amide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène)amino-salicylique dont les caractéristiques sont les suivantes :

10 - point de fusion : 209°-211°C

15 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

12,6 (s, 1H: OH) ; 12,32 (s, 1H: OH) ; 9,2 (d, J = 6, 1H: CONH) ; 9,02 (s, 1H: OH) ; 8,8 (s, 1H: CH=N) ; 8,0 (d, J = 3, 1H: H6) ; 7,5 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 7,4-7,15 (m, 5H: Ph) ; 6,95 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,9 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,8 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 6,75 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 5,18 (m, 1H: CH) ; 1,5 (d, J = 8,5, CH₃).

20 Le N-(α -méthylbenzyl)amide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylidène)amino-salicylique est réduit par l'hydrogène en présence de nickel dans les conditions décrites dans l'exemple 1. Après traitement comme dans l'exemple 1 et purification par flash chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol (9-1 en volumes), on obtient, avec un rendement de 71,6 %, le N-(α -méthylbenzyl)amide de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzyl)aminosalicylique, dont les caractéristiques sont les suivantes :

25 - point de fusion : 190-192°C

30 - spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (diméthylsulfoxyde ; déplacements chimiques en ppm ; constantes de couplage J en Hz) :

11,2 (s, 1H: OH) ; 8,88 (d, J = 6, 1H: CONH) ; 8,7 (s, 1H: OH) ; 8,5 (s, 1H: OH) ; 7,36-7,15 (m, 5H: Ph) ; 7,1 (d, J = 3, 1H: H6) ; 6,69 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4) ; 6,62 (d, J = 8,5, 1H: H3) ; 6,6 (d, J = 3, 1H: H6') ; 6,55 (d, J = 8,5, 1H: H3') ; 6,38 (dd, J = 3 et 8,5, 1H: H4') ; 5,35 (t, J = 6, 1H: NH) ; 5,12 (m, 1H: CH) ; 4,08 (d, J = 6, 2H: CH₂) ; 1,45 (d, J = 8,5, 3H: CH₃).

L'activité inhibitrice des nouveaux produits selon l'invention vis-à-vis de la famille des récepteurs du type facteur de croissance épidermique (EGF) peut être mise en évidence en utilisant des membranes exprimant soit le récepteur EGF-R soit le récepteur HER-2 comme source de protéine tyrosine kinase et un tridécapeptide 5 comme substrat accepteur de phosphorylation.

L'activité cellulaire est déterminée en mesurant l'inhibition de la synthèse de l'ADN de ces cellules.

Les résultats obtenus montrent que, *in vitro*, les produits selon l'invention manifestent leur activité inhibitrice à des concentrations généralement inférieures à 10 μ M et qui peuvent être plus faibles que 0,1 μ M et que, *in vivo*, l'inhibition de la croissance cellulaire se manifeste à des concentrations pouvant être inférieures à 1 μ M.

L'activité sur la tyrosine kinase *in vitro* peut, par exemple, être déterminée selon une technique inspirée de T. Onada et al., *J. of Natural Products*, 52, 1252-15 1257 (1989). Le test est réalisé dans un volume final de 50 μ l contenant Hepes (20 μ M ; pH = 7,4), MgCl₂ (1 mM), BSA (sérum albumine bovine ; 0,1 mg/ml), EGF de souris (100 ng/ml), le tridécapeptide RRLIEDAEYAARG, la fraction membranaire de cellules ER22 (obtenues par transfection de fibroblastes de poumon de hamster chinois (CCL39) par de l'ADN complémentaire codant pour le récepteur 20 EGF-R) et 1 μ Ci de γ^{32} P[ATP] et des inhibiteurs à des concentrations micromolaires. Le récepteur (EGF-R) est d'abord incubé avec l'EGF pendant 30 minutes à 4°C puis avec l'échantillon. La réaction est initiée par addition du peptide et du γ^{32} P[ATP] puis le milieu est incubé pendant 30 minutes à 4°C. La réaction est arrêtée par addition de 25 μ l d'acide trichloroacétique (TCA) à 10 % et 10 μ l de BSA 25 à 20 mg/ml. Les protéines précipitées sont séparées par centrifugation et le surnageant (40 μ l) est réparti sur des papiers de phosphocellulose Whatman P81 (2 cm²) qui sont immédiatement immersés dans l'acide acétique à 30 % pendant 30 minutes puis 3 fois 15 minutes dans l'acide acétique à 45 % et enfin séchées. La radioactivité est mesurée par scintillation liquide.

30 L'activité *in vivo* peut être déterminée en effectuant la culture de cellules ER22 sur un milieu Dulbecco modifié (DMEM) additionné de 10 % de sérum foetal de veau (FCS) contenant 200 μ g/ml d'antibiotique G418, à 35°C dans une atmosphère contenant 5 % de gaz carbonique.

35 Les cellules sont réparties dans des trous à raison de $3,5 \times 10^5$ cellules par trou dans des plateaux à 24 trous. Les cellules sont cultivées dans un milieu DMEM

supplémenté avec 10 % de FCS puis dans un milieu DMEM/HAMS/F12 (1/1) pendant 48 heures.

Les cellules sont ensuite incubées pendant 1 heure avec différentes concentrations du produit à étudier. Puis on ajoute des facteurs de croissance ou du sérum de veau fétal et de la méthyl 3 H-thymidine (0,1 mCi/ml). L'incorporation de la thymidine tritiée dans la fraction insoluble dans l'acide trichloroacétique est déterminée par comptage en scintillation liquide.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

10

Produit de l'exemple	Activité <i>in vitro</i> μM	Activité <i>in vivo</i> μM
1	0,6-1,6	9
2	0,4	6
3	1	8
4	0,7	7
5	4,5	0,8
6	7	0,8
7	0,15	3
8	0,02	10
9	10	10
10	0,23	9
11	5	9,5
12	0,2	10
13	0,08	2,5
14	supérieure à 5	1,25
15	0,06	10
16	0,11	4,4
17	5	42 % à 5
18	0,54	70 % à 10
19	1,3	2

Produit de l'exemple	Activité in vitro μM	Activité in vivo μM
20		21 % à 5
21	2	3
22	0,35	24 % à 5
23	0,15	17 % à 5
24	0,8	5
25	2,2	8,6
26	supérieure à 10	4
27	0,7	3,2
28	1,3	8,2
29	0,86	8,6
30	0,3	10
31	0,37	2
32	0,16	6,5
33	0,06	46 % à 10
34	1,2	2,5
35	1	1,4
36	3	1,6
37	0,03	1,5
38	20	10
39	supérieure à 10	1,5
40	1,6	9
41	supérieure à 1	0,8
42	1,9	5
43	10	2
44	20	0,8
45	supérieure à 10	2,5
46	0,95	2,5
47	0,045	8,2

Les nouveaux produits de formule générale (I) sont particulièrement utiles en thérapeutique humaine ou vétérinaire comme inhibiteurs de la croissance et de la prolifération tumorales et dans la thérapie tumorale. Ils sont particulièrement utiles

dans le traitement des mélanomes, des carcinomes ovariens et mammaires ou des gliomes.

Les nouveaux produits de formule générale (I) sont également utiles dans le traitement des phénomènes liés aux troubles de la mémoire, de l'épilepsie, de l'attaque 5 d'apoplexie, de la maladie d'Alzheimer ou de la maladie de Parkinson.

Les produits de formule générale (I) peuvent être aussi utiles dans le traitement et la prévention du SIDA.

Enfin, les produits peuvent être utilisés dans le traitement de certaines formes d'allergie, du psoriasis lié à l'EGF, de l'athérosclérose, de la rétinose ou de la 10 myélofibrose liés au PGDF.

D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un radical alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 10 atomes de carbone et est éventuellement substituée par un radical phényle, un radical aryloxycarbonyle, un radical acyle éventuellement substitué par un radical 15 phényle, un radical arylcarbonyle, un radical carbamoyle dont l'atome d'azote est substitué par un radical alcoyle éventuellement substitué par un radical phényle et/ou alcoxycarbonyle et R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino.

La présente invention concerne les compositions pharmaceutiques qui contiennent au moins un produit de formule générale (I), éventuellement sous forme de sel, en association avec un ou plusieurs diluants ou adjutants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

Les sels d'addition pharmaceutiquement acceptables sont choisis parmi les sels avec les acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, 25 nitrique, sulfurique, phosphorique ou les acides organiques tels que les acides acétique, formique, propionique, maléique, malonique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, aspartique, méthanesulfonique, éthanesulfonique, benzènesulfonique, p.toluenesulfonique ou benzoïque éventuellement substitué.

Les compositions selon l'invention peuvent être administrées par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, les produits de formule générale (I) sont mélangés à un ou plusieurs diluants inertes tels 35 que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre

des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

5 Comme compositions liquides pour administration orale on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

10 Les compositions pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, les huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, et les esters organiques injectables par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants et dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en 15 incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

20 Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao.

Les compositions pour application topique sont généralement des crèmes, des pommades ou des onguents. Elles peuvent également se présenter sous forme de poulties.

25 En thérapeutique humaine, les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement, de la voie d'administration et des facteurs propres au sujet à traiter. Elles sont généralement comprises entre 10 et 500 mg par jour par voie parentérale pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

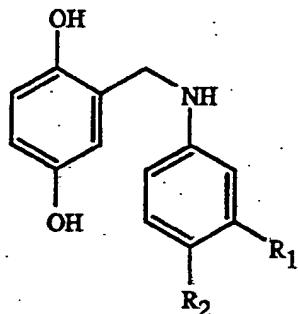
EXEMPLE

30 On prépare selon la technique habituelle des ampoules contenant une solution pour administration intrapéritonéale constituée de :

- ester éthylique de l'acide 5-(2,5-dihydroxybenzylamino)
- salicylique 50 mg
- soluté injectable 5 cm³

REVENDICATIONS

1 - Nouveaux dérivés de la 2,5-dihydroxybenzylamine de formule générale :

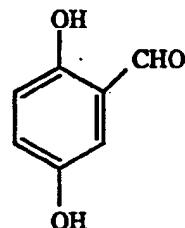


dans laquelle l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un atome d'hydrogène ou 5 d'halogène, tel qu'un atome de chlore, de brome ou de fluor, ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino et l'autre représente un radical 10 alcoyle, alcoxy, alcoxyméthyle, alcoylthio, alcoylthiométhyle, alcoylcarbonyle, arylcarbonyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, alcényloxycarbonyle, aryloxycarbonyle, carbamoyle dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un ou deux 15 radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles ou phényles, ou thiocarbamoyle dont l'atome d'azote est éventuellement substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles ou phényles, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux 20 contiennent 1 à 20 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux hydroxy, alcoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 20 atomes de carbone, alcoylcarbonyles dont la partie alcoyle contient 1 à 20 atomes de carbone, carbamoyle dont l'atome d'azote est 25 éventuellement substitué par un ou deux radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les radicaux alcoyles, cycloalcoyles ou phényles, que les radicaux alcényles contiennent 2 à 20 atomes de carbone et sont éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux, identiques ou différents, choisis, parmi les radicaux hydroxy, alcoxy dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, alcoyloxycarbonyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, cycloalcoyles ou phényles, que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou 1- ou 2-naphtyles, que les radicaux phényles ou 1- ou 2-naphtyles sont éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes

d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, phényles ou trifluorométhyle, et que les radicaux cycloalcoyles sont mono- ou polycycliques et contiennent 3 à 10 atomes de carbone, et étant entendu que lorsque l'un des symboles R₁ ou R₂ représente un radical hydroxy, l'autre ne peut pas représenter un radical carboxy, et lorsque R₁ représente un atome d'hydrogène, R₂ ne peut pas représenter un radical méthoxycarbonyle ou carbamoyle, ainsi que leurs sels.

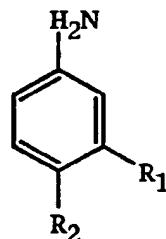
2 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir l'aldéhyde de formule :

10



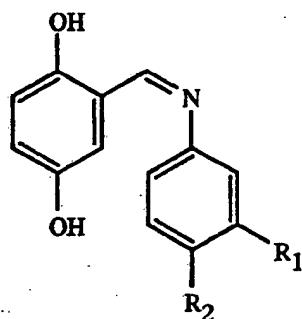
sur une amine de formule générale :

10



dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme dans la revendication 1, éventuellement sous forme de sel, pour obtenir une imine de formule générale :

15



que l'on réduit en produit selon la revendication 1 et le transforme éventuellement en sel.

3 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1 pour lequel l'un des symboles R₁ et R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino, et l'autre 5 représente un radical alcoyloxycarbonyle, aryloxycarbonyle, acyle, arylcarbonyle, carbamoyle ou thiocarbamoyle éventuellement N-substitué comme indiqué précédemment caractérisé en ce que l'on traite par les méthodes connues de préparation des esters, des cétones, des amides ou thioamides un produit de formule générale (I) dans laquelle l'un des symboles R₁ et R₂ représente un atome 10 d'hydrogène ou d'halogène ou un radical hydroxy, alcoxy, alcoylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, mercapto, alcoylthio, amino, formylamino, alcoylcarbonylamino ou arylcarbonylamino et l'autre représente un radical carboxy, et transforme éventuellement le produit obtenu en sel..

4 - Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins 15 un produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

5 - Composition pharmaceutique utilisable en thérapie tumorale caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs. 20

6 - Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des phénomènes liés aux troubles de la mémoire caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs. 25

7 - Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement des allergies caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

30 8 - Composition pharmaceutique utilisable en chimiothérapie antiproliférative caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la

revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

9- Composition pharmaceutique utilisable dans le traitement du psoriasis caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la 5 revendication 1 en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

10 - Composition pharmaceutique utilisable dans les traitement de l'athérosclérose, de la rétinose et de myélofibrose caractérisée en ce qu'elle contient une quantité suffisante d'un produit selon la revendication 1 en association avec un ou 10 plusieurs diluants ou adjuvants pharmaceutiquement acceptables inertes ou thérapeutiquement actifs.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR93/00468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁵ : C07C 229/64; C07C 229/60; C07C 237/30; C07C 237/44
 A61K 31/135; A61K 31/165; C07C 225/22; C07C 327/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁵ : C07C; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 267, No. 7, March 1992, BALTIMORE, MD US pages 4518 - 4523 MORDECHAI ANAFI ET AL. "Selective Interactions of Transforming and Normal abl Proteins with ATP, Tyrosine-Copolymer Substrates, and Tyrophostins" *page 4520, Table I : AG957* ---	1-4
A	JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY November 1991, BALTIMORE, MD US pages 21105 - 21112 CHIN-YI JENNY HSE ET AL. "Kinetic Analysis of the Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase by Lavendustin-A and Its Analogue" *page 21106, Scheme i* ---	1-4
A	NATURE Volume 353, No. 6344, 1991, LONDON GB pages 558 - 560 O'DELL ETAL. "Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase ./.	1-4

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 August 1993 (25.08.93)

02 September 1993 (02.09.93)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

European Patent Office

Facsimile No.

Telephone No.

12/4/05, EAST Version: 2.0.1.4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR93/00468

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>Inhibitors" (cited in the application) * page 559, table 1 : "Compound 5" --- DE, A, 2120091 (AGFA-GEVAERT) 9 November 1972 see page 11; example 44 -----</p>	1-3

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

FR 9300468
SA 74309

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 25/08/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE-A-2120091	09-11-72	BE-A-	782088	16-10-72
		CA-A-	998870	26-10-76
		CH-A-	573610	15-03-76
		FR-A-	2134460	08-12-72
		GB-A-	1393727	14-05-75
		US-A-	3817751	18-06-74

EPO FORM P005

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 93/00468

Demande Internationale N°

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ¹

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

CIB 5 C07C229/64; A61K31/135;	C07C229/60; A61K31/165;	C07C237/30; C07C225/22;	C07C237/44 C07C327/48
----------------------------------	----------------------------	----------------------------	--------------------------

II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée²

Système de classification	Symboles de classification
CIB 5	C07C ; A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS¹⁰

Catégorie ¹¹	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire ¹² des passages pertinents ¹³	No. des revendications visées ¹⁴
A	<p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY vol. 267, no. 7, Mars 1992, BALTIMORE, MD US pages 4518 - 4523 MORDECHAI ANAFI ET AL. 'Selective Interactions of Transforming and Normal abl Proteins with ATP, Tyrosine-Copolymer Substrates, and Tyrophostins' * page 4520, Table I: AG957 *</p> <p>---</p> <p>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Novembre 1991, BALTIMORE, MD US pages 21105 - 21112 CHIN-YI JENNY HSE ET AL. 'Kinetic Analysis of the Inhibition of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase by Lavendustin-A and Its Analogue' * Page 21106, Scheme i *</p> <p>---</p>	1-4
A		1-4

¹¹ Catégories spéciales de documents cités¹¹¹¹ "A" document démontrant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent¹¹ "B" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date¹¹ "L" document pouvant jouer un rôle sur une revendication de priorité en tant pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (celle qui indique)¹¹ "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tout autre moyen¹¹ "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée¹¹ "T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention¹¹ "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive¹¹ "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, écrits ensemble étant évident pour une personne du métier.¹¹ "Δ" document qui fait partie de la même famille de brevets

IV. CERTIFICATION

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement effectuée

25 AOUT 1993

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

- 2. 09. 93

Administration chargée de la recherche internationale

OFFICE EUROPÉEN DES BREVETS

Signature du fonctionnaire autorisé

PAUWELS G.R.A.

III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS ¹⁴		(SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR LA DEUXIEME FEUILLE)
Catégorie ¹⁵	Identification des documents cités, ¹⁶ avec indication, si nécessaire des passages pertinents ¹⁷	No. des revendications visées ¹⁸
A	<p>NATURE vol. 353, no. 6344, 1991, LONDON GB pages 558 - 560 O'DELL ETAL. 'Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase Inhibitors' cité dans la demande * page 559, tableau 1: "Compound 5"</p> <p>---</p>	1-4
A	<p>DE,A,2 120 091 (AGFA-GEVAERT) 9 Novembre 1972 voir page 11; exemple 44</p> <p>---</p>	1-3

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

FR 9300468
SA 74309

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.

Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

25/08/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
DE-A-2120091	09-11-72	BE-A-	782088	16-10-72
		CA-A-	998870	26-10-76
		CH-A-	573610	15-03-76
		FR-A-	2134460	08-12-72
		GB-A-	1393727	14-05-75
		US-A-	3817751	18-06-74

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82